

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

**Université Mouloud MAMMERY de Tizi Ouzou  
(UMMTO)**

**Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences  
Agronomiques.**



**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master**

**Filière : sciences biologiques.**

**Spécialité : biologie des populations et des organismes.**

**Thème**

*Physiopathologie de la jonction neuromusculaire et  
étude rétrospective des syndromes myasthéniques  
diagnostiqués à l'hôpital Belloua (Tizi-Ouzou).*

**Réalisé par :**

M<sup>lle</sup> : Melouane Dyhia

M<sup>lle</sup> : Menaoum Dalila

**Soutenu le 26/06/2023 devant le jury composé de :**

President: M. BOUACEM K. ....MCA UMMTO.

Promoteur : M<sup>lle</sup> CHOUGAR S.....MCB UMMTO.

Co-Promotrice : M<sup>me</sup> LAKABI AHMANACHE L.....MCA UMMTO.

Examinatrice : M<sup>me</sup> BOUAZIZ YAHIA TENE H. ....MCA UMMTO.

Invitée : Mme ABABOU N. .... Assistante en neurologie.

**Année universitaire : 2022 - 2023**

## **Remerciements**

*Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer notre gratitude et notre reconnaissance à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire, en tout premier lieu, notre encadrant : M<sup>lle</sup> CHOUGAR Safia pour son aide, sa disponibilité, son suivi permanent et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.*

*Nous souhaitons remercier les membres de jury chacun à son nom.*

*Nous remercions également toute l'équipe pédagogique de l'université Mouloud Mammeri Tizi Ouzou et les intervenants professionnels responsables de la formation, pour avoir assuré la partie théorique.*

*Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de notre stage, M<sup>me</sup> ABABOU assistante en neurologie, qui nous a orienté et conseillé pendant toute la durée de notre stage pratique au CHU Belloua.*

*Nous voudrions remercier nos parents, pour leur soutien constant et leurs encouragements, ainsi que nos proches, amis et camarades.*

**MERCI A TOUS.**

**QUE DIEU VOUS BENISSE.**

## *Dédicace*

*Je commence par remercier Dieu le tout puissant et lui rendre grâce.*

*C'est avec un grand plaisir que je dédie ce modeste travail, fruit de mes études en  
expriment ma profonde gratitude à tous mes parent et proches.*

*Je commence par mon père M'hamed qui est un exemple pour moi et qui m'a indiqué la  
bonne voie.*

*A ma mère Fadhila, pour la bonne éducation que j'ai reçu d'elle.*

*Vous m'avez donné la vie, vous m'avez vu grandir et vous vous êtes sacrifié pour que je  
puisse arriver à ce que je suis aujourd'hui, et pour cela, je ne pourrai jamais vous  
remercier assez.*

*Que ce mémoire soit le fruit de ma reconnaissance et qu'il fasse l'objet de votre fierté.*

*A mon cher frère Anis pour son encouragement permanent, et son soutien moral.*

*A mes chères sœurs Méada et Manel qui n'ont cessé de m'encourager.*

*A ma grand-mère « mama baya », je ne pourrais jamais te remercier pour toute  
l'affection, les conseils et tous ce que tu m'avais appris dans la vie.*

*A la personne la plus patiente du monde, pharmacienne « ACID Fatiha » qui a cru en  
moi, et qui m'a toujours encourager et orienter pour atteindre mes objectifs.*

*Je tiens également à remercier mes tantes et oncles qui m'ont soutenue et aidé durant  
mon parcours.*

*Je remercie également mon binôme.*

*A tous ceux qui ont veillé à mon instruction à tous ceux que j'aime et qui m'aiment, avec  
l'expression de tous mes sentiments et mon respect, je vous remercie infiniment.*

*Dalila*

## *Dédicace*

*Je dédie ce travail ;*

*À ma mère «Nadia », je dirai qu'aucune dédicace ne pourrait être assez pour te remercier pour tous les sacrifices que tu as fait que nul n'a pu faire pour ses enfants.*

*À mon père «Hakim », tu as toujours été un exemple pour moi, rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.*

*Ce travail reste le fruit des sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation. Je ne pourrai jamais vous remercier assez pour votre amour, conseils ainsi que votre soutien inconditionnel, à la fois moral et économique, qui m'a permis de réaliser les études que je voulais et par conséquent ce mémoire.*

*À mes frères et sœur « Ouzna, Yanis, Anies », mes fidèles compagnons. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé, de réussite et d'amour, un grand merci.*

*À ma grand-mère, mes tantes et mes oncles et tous mes proches, je vous remercie pour tous ce que vous m'avez donné et appris durant ma vie. Vous avez toujours été une source d'encouragement.*

*À toi « Yasmine », tu es pour moi une alliée sur qui je peux compter, en témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs, je te dédie ce travail et je te remercie pour ton encouragement et d'avoir cru en moi.*

*Je tiens à remercier infiniment mon binôme.*

*Enfin, je dédie ce travail à mes amis et à tous ceux qui me connaissent de près ou de loin, je vous remercie infiniment.*

**Dyhia**



**Table des  
matières**

# Table des matières

Remerciement

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

**Introduction ..... 1**

## Synthèse bibliographique

### **Chapitre I : Rappels anatomofonctionnels de la jonction neuromusculaire**

Introduction .....	3
1. Motoneurones.....	3
2. Jonction neuromusculaire.....	5
2.1. Définition .....	5
2.2. Anatomie de la jonction neuromusculaire .....	8
2.3. Ultrastructure de la jonction neuromusculaire .....	9
2.3.1. Région présynaptique .....	9
2.3.1.1. Terminaisons nerveuses .....	9
2.3.1.2. Vésicules synaptiques .....	9
2.3.1.2.1. Acétylcholine.....	10
2.3.1.2.1.1. Structure .....	11
2.3.1.2.1.2. Synthèse et stockage .....	11
2.3.1.3. Canaux calciques.....	12
2.3.1.3.1. Structure des canaux calciques .....	12
2.3.2. Fente synaptique .....	13
2.3.3. Région post synaptique.....	14

2.3.3.1. Gouttières synaptiques .....	14
2.3.3.2. Appareil sous-neural de COUTEAUX .....	14
2.3.3.3 Récepteurs à l'acétylcholine.....	15
2.3.3.3.1. Récepteur nicotinique .....	16
2.3.3.3.2. Récepteurs muscariniques .....	16
2.3.3.3.1 Structure du récepteur à l'acétylcholine.....	17
2.3.3.3.2. Configurations du système à l'acétylcholine .....	18
2.3.3.4. Canaux ioniques sodiques.....	19
2.3.3.4.1. Structure du canal .....	19
2.3.3.4.2. Conductance et contrôle de l'ouverture et la fermeture du canal .....	21
3. Développement embryonnaire de la jonction neuromusculaire ou synaptogénèse.....	22

## **Chapitre II : Physiologie de la jonction neuromusculaire**

1. Jonction neuromusculaire au repos .....	24
2. Jonction neuromusculaire en activité .....	24
2.1. Arrivée du potentiel d'action nerveux .....	24
2.2. Mouvement et rôle des ions $Ca^{2+}$ .....	26
2.3. Fusion de la membrane vésiculaire et membrane présynaptique.....	26
2.4. Libération de l'acétylcholine .....	28
2.5. Recyclage de la membrane vésiculaire .....	29
2.6. Fixation de l'acétylcholine sur le récepteur postsynaptique .....	30
2.7. Potentiel de plaque motrice.....	32
2.8. Inactivation de l'acétylcholine .....	33
3. Contraction musculaire.....	34
3.1. Élément constitutif intervenant dans la contraction.....	34
3.2. Physiologie de la contraction .....	35

## **Chapitre III : Physiopathologie de la jonction neuromusculaire**

1. Myasthénie grave .....	39
1.1. Historique .....	39
1.2. Définition.....	41
1.3. Epidémiologie.....	42
1.4. Clinique .....	42
1.4.1. Différentes formes cliniques .....	43
1.4.1.1. Myasthénie néo-natale.....	44
1.4.1.2. Myasthénie juvénile.....	45
1.4.1.3. Myasthénie chez l'adulte .....	45
1.4.1.4. Myasthénie des sujets âgés .....	47
1.5. Facteurs déclenchant.....	47
1.6. Physiopathologie .....	48
1.7. Pathogénie .....	49
1.8. Myasthénie et génétique .....	50
2. Syndrome myasthénie forme de LAMBERT-EATON.....	51
2.1. Définition.....	51
2.2. Physiopathologie et épidémiologie.....	51
2.3. Clinique .....	51
2.4. Immunopathologie.....	52
3. Autres troubles .....	53
3.1 Bloc par antibiotiques.....	53
3.2 Curarisants non dépolarisants .....	53
3.3 Botulisme.....	54
3.4 Hypermagnésémie .....	54

## **Chapitre IV : Thérapeutique**

1. Traitement de la myasthénie .....	56
1.1. Traitement symptomatique du bloc neuromusculaire par les anticholinestérases.....	56
1.2. Corticothérapie .....	57
1.3. Immunodépresseurs .....	58
1.4. Thymectomie .....	59
1.5. Plasmaphérèse .....	59
1.6. Injection d'immunoglobulines.....	60
1.7. Myasthénie et médicaments contre indiqués .....	61
1.8. Perspectives .....	62
2. Traitement de la crise myasthénique .....	63
3. Traitement du syndrome myasthéniforme de LAMBERT EATON.....	64

## **Partie expérimentale**

### **Chapitre I : Matériels et méthodes**

1. Cadre et type de l'étude .....	66
2. Présentation de l'établissement.....	66
3. Population de l'étude .....	67
3.1. Recrutement des malades .....	67
3.2. Critères d'inclusions .....	67
3.3. Recueil des données.....	67
4. Analyse des résultats .....	67
5. Ethique .....	67

## **Chapitre II : Résultats et discussions**

1. Fréquence .....	68
2. Répartition des patients selon les années de l'étude .....	68
3. Répartition des patients selon l'âge .....	69
4. Répartition des patients selon le sexe .....	70
5. Répartition des patients selon le type de myasthénie.....	71
6. Répartition des patients selon les maladies associées .....	72
7. Répartition des patients selon thérapeutique.....	73
8. Discussion .....	75
<b>Conclusion générale .....</b>	<b>77</b>

Références bibliographiques

Résumé

Abstract



**Liste des  
abréviations**

Ac Anti-Musk : Anticorps anti-kinasetryosine spécifique au muscle.

Ac Anti-Rach : Anticorps anti récepteurs de l'acétylcholine.

ACh : Acétylcholine.

AChE : Acétylcholinesterase.

AChR : Acétylcholine receptor.

ATP : Acide adenosine triphosphorique.

ATPases : Acide adénosine triphosphatases.

CHAT : Choline acetyl transférase.

CHU : Centre hospitalier universitaire.

CPM : Courant plaque motrice.

CSP : Cellules de schwan périssynaptique.

HLA : Human leucocyte antigen.

IgG : Immunoglobulines G.

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

JNM : Jonction neuromusculaire.

mAChRs : Récepteurs muscariniques à l'acétylcholine.

MAI : Myasthénie auto-immune.

MEPP : Miniature End Plaque Potentiel.

MG : Myasthénie grave.

MGIA : Myasthénie grave auto-immune.

MGJ : Myasthénie juvénile.

MNP : Neurone moteur spinale.

nAChRs : Récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine.

PPM : Potentiel de plaque motrice.

Rach : Récepteurs de l'acétylcholine.

RCPG : Récepteurs couplés aux protéines

GRP : Geleasable pool of vesicles.

RRP: Readily releasable pool of vesicles.

SMLE: Syndrome myasthénie forme de LAMBERT-EATON.

SNAREs : Soluble NSP attachmentproteinreceptor.

SNC : Système nerveux central.

SNP : Système nerveux périphérique.



**Listes des  
figures**

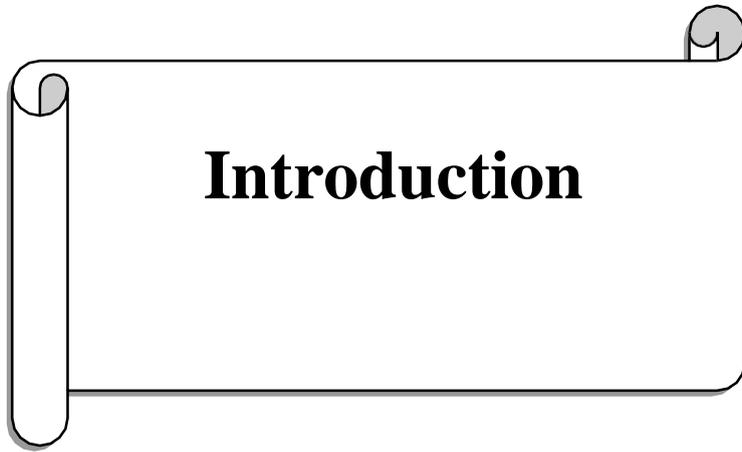
<b>Figure 1</b> : Motoneurone.....	4
<b>Figure 2</b> : Micrographie électronique d'une jonction neuromusculaire humaine adulte .....	5
<b>Figure 3</b> : Morphologie de la jonction neuromusculaire. Visualisation en microscopie.....	6
<b>Figure 4</b> : Jonction neuromusculaire humaine normale .....	7
<b>Figure 5</b> : Motoneurone- $\alpha$ projette son axone par la corne ventrale de la moelle épinière pour contacter plusieurs fibres musculaires.....	7
<b>Figure 6</b> : Structure de la jonction neuromusculaire .....	8
<b>Figure 7</b> : Structure de l'acétylcholine .....	11
<b>Figure 8</b> : Synthèse et stockage de l'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire.....	12
<b>Figure 9</b> : Représentation schématique de la structure des canaux calciques .....	13
<b>Figure 10</b> :a)- Appareil sous-neural coloré par le Vert Janus B (x 1900).b)- une coupe transversale du même matériel montre la continuité des lamelles sous la gouttière sous- neurale .....	15
<b>Figure 11</b> : Structure des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine .....	16
<b>Figure 12</b> : Schéma d'organisation d'une sous-unité nicotinique et de l'arrangement d'un récepteur nicotinique de l'acétylcholine.....	17
<b>Figure 13</b> : Structure et assemblage des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine.....	18
<b>Figure 14</b> : Structures primaires des sous unités des canaux sodiques potentiel- dépendants	20
<b>Figure 15</b> : Représentation schématique d'une sous-unité $\beta$ .....	21
<b>Figure 16</b> : Schéma illustrant le mouvement des portes d'activation et d'inactivation du canal .....	22
<b>Figure 17</b> : Potentiel d'action.....	25
<b>Figure 18</b> : Complexe SNARE.....	27
<b>Figure 19</b> : Fusion des vésicules synaptiques et la membrane plasmique conduisant à la libération des neurotransmetteurs.....	28
<b>Figure 20</b> : Mécanismes d'endocytose et de recyclage des vésicules synaptiques. Représentation schématique des mécanismes de recyclage des vésicules synaptiques. ....	29
<b>Figure 21</b> : Cycles des vésicules synaptiques dans le cas d'une synapse cholinergique.....	30
<b>Figure 22</b> : Liaison de l'acétylcholine aux récepteurs à l'ACh de la plaque motrice .....	31
<b>Figure 23</b> : Mouvement de $\text{Na}^+$ et du $\text{K}^+$ au cours des CPM et des PPM .....	32
<b>Figure 24</b> : Modification du courant de plaque motrice en modifiant les gradients de concentrations ioniques .....	33
<b>Figure 25</b> : Mécanisme de la contraction musculaire.....	35

<b>Figure 26</b> : Résumé des évènements qui surviennent au cours de la contraction et de la relaxation d'une fibre musculaire squelettique.....	37
<b>Figure 27</b> : Etapes du fonctionnement et physiologie de la jonction neuromusculaire.....	38
<b>Figure 28</b> : Répartition annuelle des patients ayant un syndrome myasthénique .....	68
<b>Figure 29</b> : Répartition des malades selon l'âge .....	69
<b>Figure 30</b> : Répartition des malades selon le sexe .....	70
<b>Figure 31</b> : Répartition des patients selon le type de myasthénie. ....	71
<b>Figure 32</b> : Répartition des patients selon les maladies associées.....	72
<b>Figure 33</b> : Répartition et pourcentages des différents médicaments prescrits. ....	73



**Liste des  
tableaux**

<b>Tableau I</b> : Classification clinique correspondant à la «Myasthenia gravis foundation of America» .....	44
<b>Tableau II</b> : Médicaments contre indiqués dans la myasthénie .....	62



# **Introduction**

Quoi de plus naturel, *a priori*, que de bouger ? Le moindre geste nous est si simple qu'on ne réalise pas toute la mécanique, tant musculaire que nerveuse, qui se cache derrière. On n'en réalise l'importance que lorsqu'elle se dérègle.

Le mouvement est une fonction essentielle du corps humain, permettant d'interagir avec l'environnement, d'exécuter des actions et de maintenir l'équilibre. Ce processus complexe est orchestré par le système nerveux, qui joue un rôle clé dans la régulation du mouvement. Un des mécanismes fondamentaux de cette régulation se trouve au niveau de la jonction neuromusculaire, une interface spécialisée entre les motoneurones et les fibres musculaires **(Bert, 2017)**.

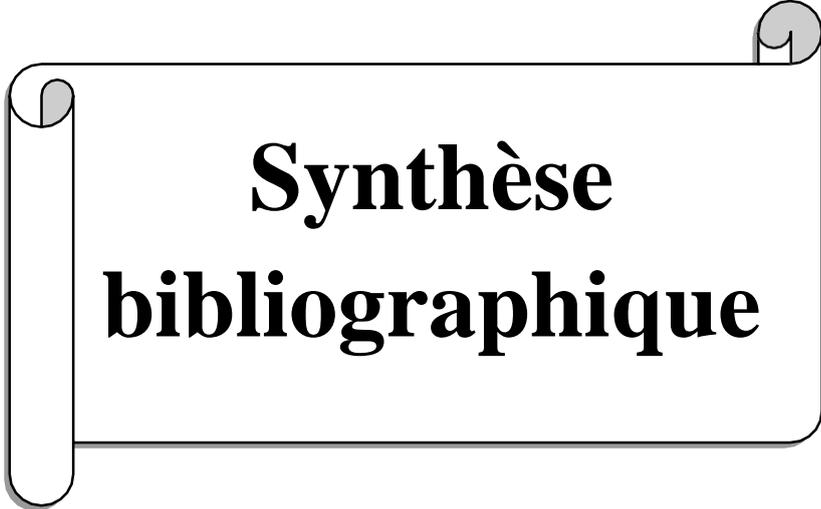
La jonction neuromusculaire est le site de communication entre le système nerveux et les muscles squelettiques, permettant la transmission de l'influx nerveux aux fibres musculaires pour induire leur contraction. Cette interaction précise et coordonnée est essentielle pour générer des mouvements fluides et adaptatifs **(Bear et al., 2016)**.

Le système nerveux régule la jonction neuromusculaire à travers un processus complexe impliquant différents acteurs. Tout d'abord, les motoneurones, situés dans la moelle épinière, émettent des signaux électriques appelés potentiels d'action. Ces potentiels d'action se propagent le long des axones des motoneurones jusqu'aux terminaisons nerveuses, où ils libèrent des neurotransmetteurs, principalement l'acétylcholine **(Sherwood, 2015)**.

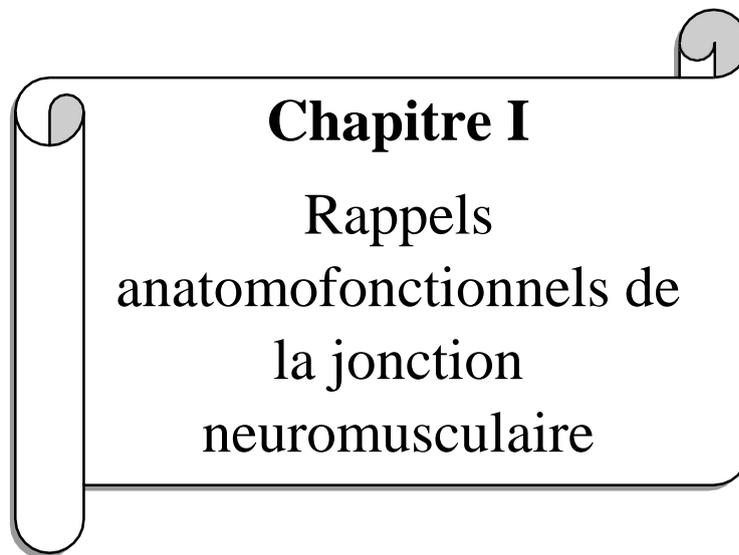
La régulation précise de cette interaction entre le système nerveux et les muscles est essentielle pour maintenir l'équilibre et la coordination du mouvement. Des dysfonctionnements au niveau de la jonction neuromusculaire peuvent entraîner des troubles moteurs, tels que la faiblesse musculaire, la fatigabilité ou des pathologies spécifiques comme la myasthénie grave **(Shanan, 2015)**.

Dans cette perspective, ce mémoire se divise en deux parties, une partie théorique subdivisée elle-même en quatre chapitres, le premier explore les aspects anatomiques, cellulaires et moléculaires de la jonction neuromusculaire, en mettant en évidence les processus clés impliqués dans la transmission synaptique. Le deuxième chapitre révélera sa physiologie et son rôle dans la transmission neuromusculaire. Les diverses altérations qui peuvent affecter la fonction motrice et perturber son bon fonctionnement (l'aspect épidémiologique et clinique, ainsi que la physiopathologie) seront traités dans le troisième chapitre. Le dernier chapitre abordera les diverses approches thérapeutiques recommandées et actuellement utilisées.

La partie expérimentale est réalisée au Centre Hospitalier Universitaire unité « SIDI BELLOUA » de Tizi-Ouzou. Elle porte sur une étude rétrospective des cas de syndromes myasthéniques recensé au service de neurologie de ce même hôpital. Cette partie, comportera matériel et méthodes, résultats et discussions. Le document sera clo par une conclusion.



**Synthèse  
bibliographique**



**Chapitre I**  
Rappels  
anatomofonctionnels de  
la jonction  
neuromusculaire

## Introduction

Le cerveau, l'un des organes les plus complexes du corps humain, joue un rôle crucial dans le fonctionnement et l'adaptation de l'organisme à son environnement. Il est composé de cellules neuronales et gliales qui assurent la communication, la défense et la nutrition du cerveau (Sherwood, 2015).

La communication entre les neurones se fait *via* une structure appelée synapse, qui implique quatre acteurs principaux : le neurone présynaptique, le neurotransmetteur, le récepteur et le neurone postsynaptique. Ce mécanisme de transfert d'informations se produit des milliards de fois chaque jour et permet des fonctions essentielles telles que le mouvement, la pensée, la nourriture et la lecture (Sébastien, 2005).

Tous ces mouvements dépendent du bon fonctionnement du système nerveux qui a une fonction motrice qui peut commander les muscles et les forcer à se relâcher ou se contracter. Cette commande s'effectue par l'intermédiaire d'une synapse spéciale qui s'agit de la jonction neuromusculaire (JNM), interface où les neurones moteurs (motoneurones) rencontrent les muscles qui pilotent l'initiation et le contrôle précis du mouvement (Bear *et al.*, 2016).

La jonction neuromusculaire est une des synapses les mieux étudiées : elle a été le support des recherches sur la neurotransmission, en particulier le rôle des médiateurs chimiques (Ouédraogo *et al.*, 2011).

Dans le système nerveux périphérique, la jonction neuromusculaire définit la synapse entre les motoneurones et les fibres musculaires (Sébastien, 2005).

Dans ce chapitre, nous allons traiter et étudier cette jonction neuromusculaire et toutes les fonctions nerveuses qui jouent un rôle dans le bon fonctionnement du système nerveux et le contrôle de la transmission neuromusculaire.

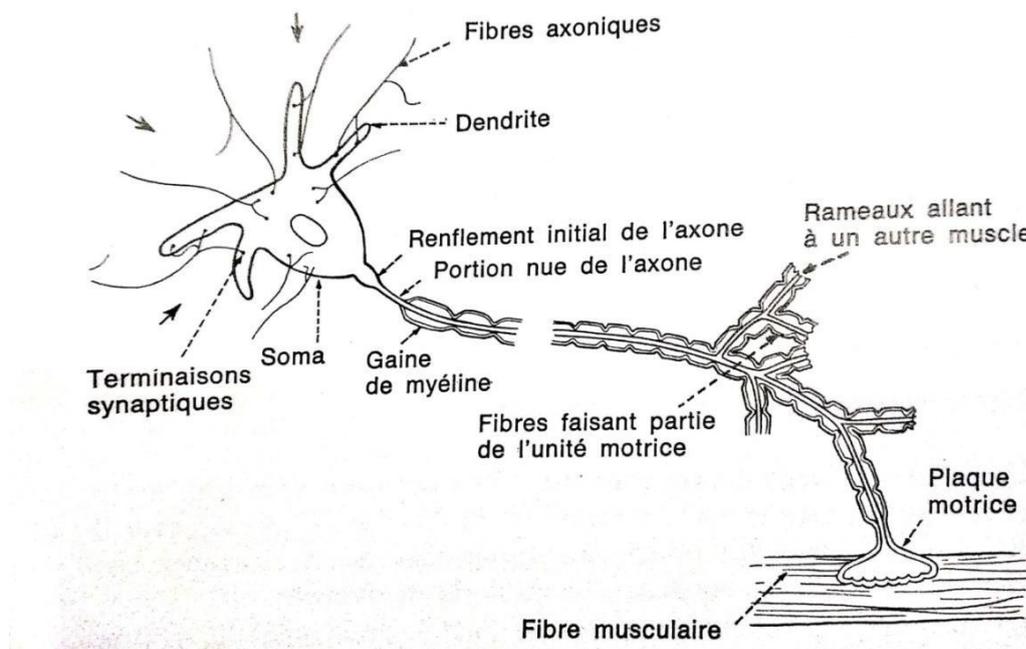
### 1. Motoneurones

Lorsque l'information sensitive a été « traitée » par le système nerveux central au niveau réflexe, automatique ou conscient, un ou plusieurs noyaux moteurs sont activés afin de générer une réponse musculaire par les voies « descendantes » ou motoneurones (fig.1). L'information motrice est transmise par ces fibres descendantes qui sont divisées en 2 grands

## Chapitre I Rappels anatomofonctionnels de la jonction neuromusculaire

groupes, selon qu'elles appartiennent aux voies de la motricité volontaire (voies dites pyramidales) ou de la motricité automatique ou réflexe (voies extra-pyramidales). L'information arrive au muscle par l'intermédiaire de la plaque motrice, zone de jonction synaptique de l'axone du nerf moteur avec une fibre musculaire (**Bert, 2017**).

Le neurone constitue l'unité fonctionnelle du système nerveux (SN). Chaque neurone moteur (ou motoneurone) est composé d'un corps cellulaire, des dendrites et d'un axone constituant la structure conductrice de l'influx nerveux. L'axone se divise en de multiples terminaisons nerveuses, situées en regard de la fibre musculaire (**Masson et al., 2001**). La réception, le traitement et la transmission des signaux nerveux par les neurones se font par voie électrique et chimique. Les impulsions électriques (potentiels d'action), transmettent des signaux d'une extrémité du neurone à l'autre (depuis les dendrites jusqu'à la terminaison axonale). Alors que la transmission d'un neurone à l'autre à travers la synapse se fait grâce à des substances messagères chimiques appelées neurotransmetteurs (**Dale et al., 2004**).



**Figure 1 : Motoneurone (Kaprovich et Sinning, 1975).**

**Bert (2017)** rappelle qu'il existe 3 types de motoneurones :

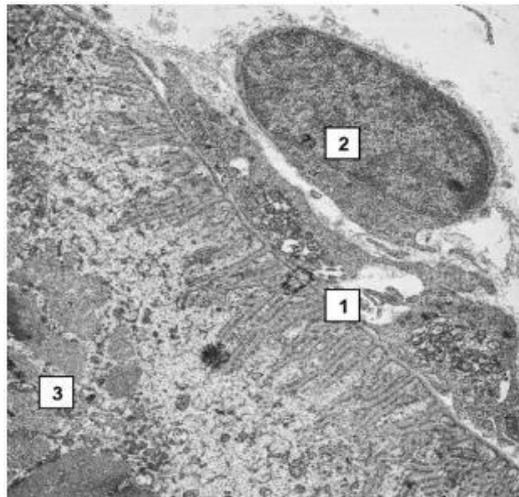
- Les motoneurones alpha A $\alpha$  (diamètre : 10 à 18  $\mu$ m) qui innervent les fibres musculaires responsables de la contraction ;

- Les motoneurones gamma  $A\gamma$  (diamètre : 2 à 8  $\mu\text{m}$ ) qui innervent les fuseaux neuromusculaires, ajustant ainsi la sensibilité du muscle à l'étirement ;
- Les motoneurones beta  $A\beta$  (diamètre 6 à 12  $\mu\text{m}$ ) qui innervent les 2 types de fibres.

### 2. Jonction neuromusculaire

La jonction neuromusculaire (JNM) (fig.2) est l'une des synapses largement étudiées et a servi de prototype pour notre compréhension de la transmission de l'activité électrique et la communication ultérieure entre les neurones et cellules effectrices du système nerveux central et périphérique systèmes.

La JNM représente un modèle plus que pertinent pour l'étude des troubles neurologiques impliquant des atteintes de la motricité susceptible d'affecter la neurotransmission. Ces phénomènes en apparence simples que sont les mouvements volontaires nécessitent en effet, nombre d'étapes précises pour mener aux mouvements volontaires que nous exerçons tous les jours de manière routinière.



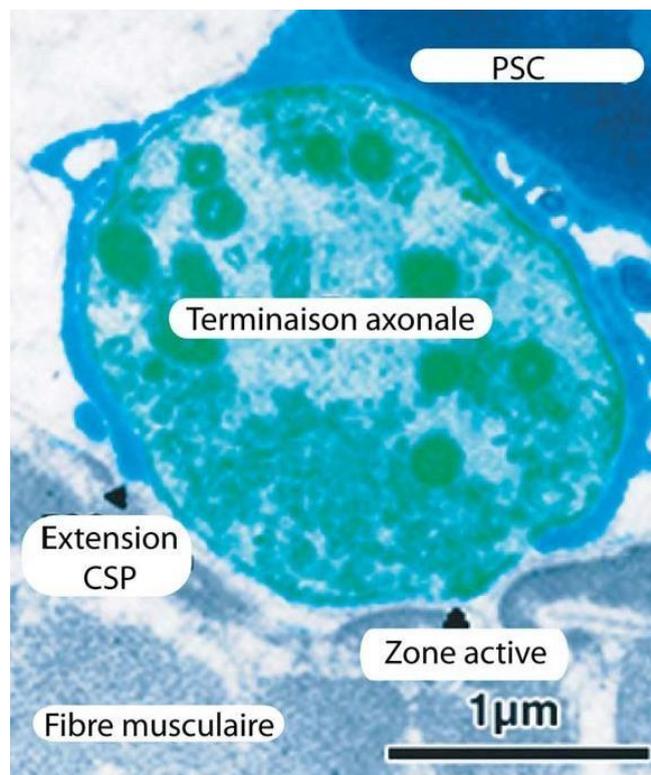
**Figure 2 :** Micrographie électronique d'une jonction neuromusculaire humaine adulte : 1 : terminaison du motoneurone ; 2 : cellule de Schwann ; 3 : fibre musculaire (**Rigoard et al., 2008**).

#### 2.1. Définition

La JNM est une composante cruciale pour le contrôle moteur et l'exécution de mouvements volontaires puisqu'elle est la dernière connexion provenant du système nerveux permettant d'initier la contraction des muscles squelettiques.

## Chapitre I Rappels anatomofonctionnels de la jonction neuromusculaire

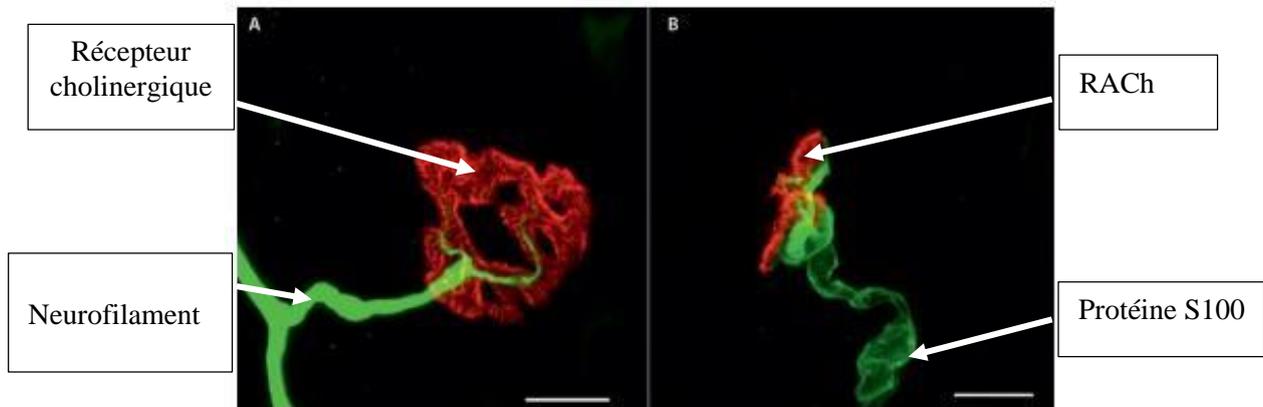
La jonction neuromusculaire (JNM) est une synapse du système nerveux périphérique qui unit l'axone d'un neurone moteur spinale (MNP) à une fibre musculaire. D'une importance primordiale en raison de son rôle dans l'activation musculaire et l'accomplissement du mouvement volontaire des muscles squelettiques, cette synapse est composée de trois éléments principaux : la terminaison nerveuse de l'axone moteur, les récepteurs postsynaptiques situés sur la fibre musculaire et les cellules gliales non myélinisantes de la JNM, les cellules de Schwann Pérисynaptiques (CSP) (fig.3). Bien que la vision traditionnelle de la JNM inclue généralement seulement l'élément présynaptique, la fente synaptique et l'élément postsynaptique (**Fagerlund et Eriksson, 2009**), des évidences de plus en plus nombreuses de la participation active des astrocytes et des CSPs dans le contrôle de la neurotransmission ont amené le concept de synapse tripartite dans le système nerveux central et à la JNM (**Araque et al., 2014**).



**Figure 3 :** Morphologie de la jonction neuromusculaire. Visualisation en microscopie électronique d'une JNM de grenouille (**Auld et Robitaille, 2003**).

## Chapitre I Rappels anatomofonctionnels de la jonction neuromusculaire

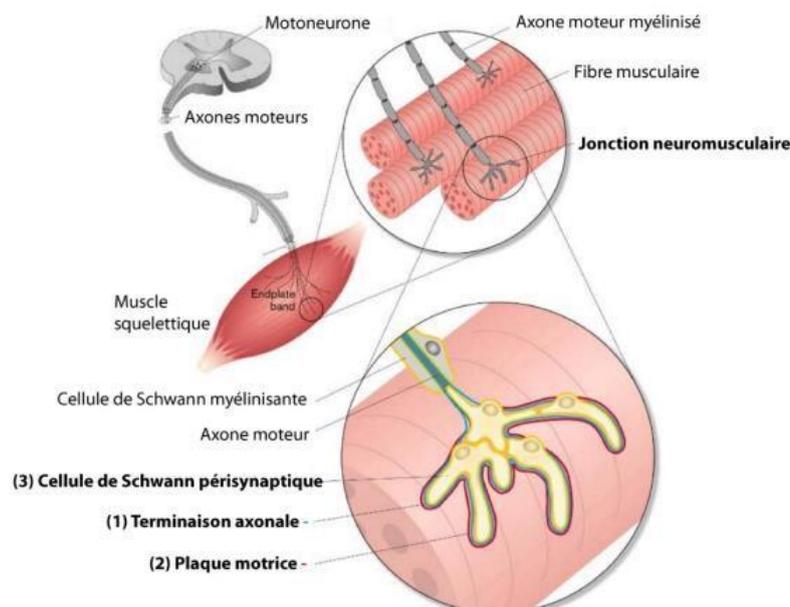
La figure 4, met en évidence les éléments clés de la jonction neuromusculaire humaine normale sous microscope, notamment l'axone terminal qui s'insère dans les gouttières synaptiques, les récepteurs cholinergiques et les cellules de Schwann terminales.



**Figure 4 :** Jonction neuromusculaire humaine normale. (Échelle : 10  $\mu$ m).

- (A) L'axone terminal s'enclasse dans la totalité des gouttières synaptiques (neurofilament en vert et Récepteur Cholinergique en rouge).
- (B) on observe une cellule de Schwann terminale par gouttières synaptique (protéine S100 en vert et RCh en rouge) (Fardeau *et al.*, 2016).

Le motoneurone- $\alpha$  est une catégorie spécifique de neurone moteur qui joue un rôle essentiel dans la commande et la contraction des muscles squelettiques. Son axone, également appelé fibre nerveuse motrice, se projette à travers la corne ventrale de la moelle épinière, qui est la région de la moelle épinière responsable de la sortie des signaux moteurs vers les muscles (fig.5) (Gordon, 1996).



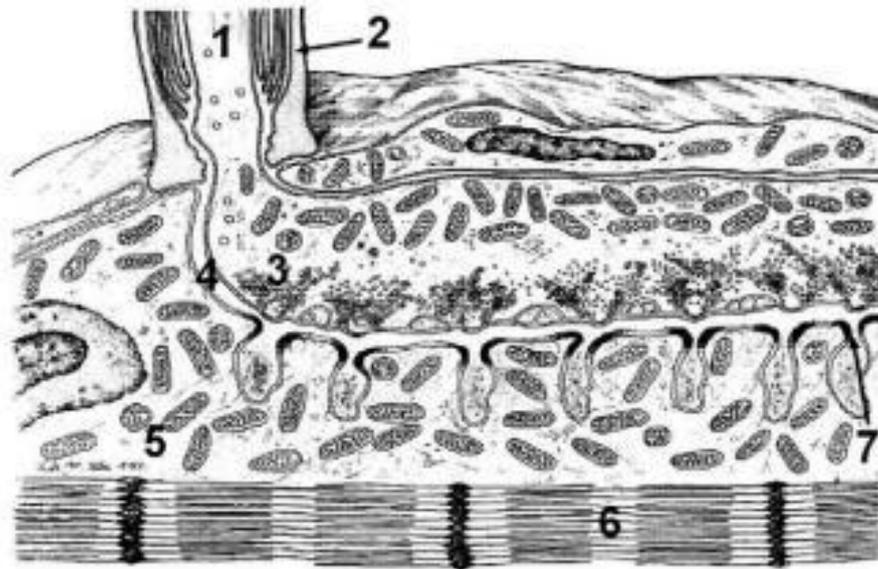
**Figure 5 :** Motoneurone- $\alpha$  projette son axone par la corne ventrale de la moelle épinière pour contacter plusieurs fibres musculaires (Gordon, 1996).

### 2.2. Anatomie de la jonction neuromusculaire

La jonction neuromusculaire est l'ensemble des contacts synaptiques entre l'arborisation terminale d'un axone moteur et une cellule musculaire striée. L'organisation musculaire se fait par « unités motrices » : un motoneurone innerve trois à 1000 fibres musculaires via son axone.

Les motoneurones ont leur corps cellulaire dans les noyaux moteurs du tronc cérébral ou dans la corne ventrale de la moelle épinière. Les axones de ces neurones, myélinisés, forment les nerfs moteurs crâniens ou rachidiens qui innervent les muscles striés squelettiques. La gaine de myéline s'interrompt lorsque l'axone s'arborise à la surface de la cellule musculaire, les fines branches axonales non myélinisées présentent alors de nombreuses varicosités qui se logent dans une dépression à la surface de la cellule musculaire, c'est la gouttière synaptique (**Gordon, 1996**).

La jonction neuromusculaire est formée par la juxtaposition de la terminaison d'un axone moteur et du domaine sous-synaptique de la fibre musculaire striée, ces deux éléments étant séparés par une fente de 50 à 100 nm de large (fig.6) (**Ouédraogo et al., 2011**).



**Figure 6 :** Structure de la jonction neuromusculaire: 1 : axone moteur; 2 : gaine de Schwann; 3 : vésicules d'acétylcholine; 4 : fente synaptique; 5 : mitochondries; 6 : myofibrilles ; 7 : récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (**Ouédraogo et al., 2011**).

### 2.3. Ultrastructure de la jonction neuromusculaire

#### 2.3.1. Région présynaptique

La région présynaptique est la partie la plus distale de l'axone d'un motoneurone. C'est elle qui est responsable de la transformation du signal électrique en signal chimique. A son extrémité ; l'axone subit un élargissement appelé bouton terminal. Au niveau de ce bouton existe des canaux calcique voltage -dépendant (Canal  $Ca^{2+}$ -VD). De plus, il contient de nombreuses vésicules synaptiques de 45nm de diamètre contenant l'acétylcholine (ACh) qui est le neurotransmetteur spécifique de la plaque motrice ; ainsi qu'un nombre élevé de mitochondries pour permettre la production de l'ATP. (Benckroun, 2016).

##### 2.3.1.1. Terminaisons nerveuses

Ouédraogo *et al.* (2011) rappellent que La terminaison nerveuse est une structure axonale longue et fine, spécialisée dans la relâche de neurotransmetteurs, établissant ainsi un contact chimique avec la fibre musculaire. On y retrouve de nombreuses mitochondries afin de répondre aux importants besoins énergétiques occasionnés par la synthèse, le stockage et la relâche de neurotransmetteurs.

Les même auteurs rajoutent que les terminaisons nerveuses présynaptiques sont riches en vésicules, concentrés au niveau de barres denses aux électrons. Elles renferment de l'acétylcholine. L'ensemble barre denses-vésicules synaptiques forme une « zone active présynaptique », en face des replis de la membrane plasmique postsynaptique. Chaque zone active avec les replis du sarcolemme qui lui font face forme un complexe synaptique. La terminaison axonale porte des récepteurs (présynaptiques) à l'acétylcholine.

##### 2.3.1.2. Vésicules synaptiques

Les vésicules synaptiques sont de petites structures sphériques qui se trouvent dans les terminaisons nerveuses et qui jouent un rôle crucial dans la transmission des informations nerveuses. Elles contiennent des neurotransmetteurs, qui sont des molécules chimiques impliquées dans la communication entre les neurones.

Lorsqu'un signal nerveux arrive à la terminaison d'un neurone, cela stimule la fusion de la vésicule synaptique avec la membrane plasmique, ce qui permet au neurotransmetteur de sortir de la vésicule et de se diffuser dans l'espace synaptique. Ce neurotransmetteur peut alors se lier aux récepteurs des neurones adjacents, déclenchant ainsi un nouveau signal nerveux (Mochida ,2015).

## Chapitre I Rappels anatomofonctionnels de la jonction neuromusculaire

---

Les vésicules synaptiques sont donc un élément clé dans le processus de la transmission nerveuse, en permettant la libération contrôlée des neurotransmetteurs. Les perturbations de ce système peuvent être à l'origine de troubles neurologiques et psychologiques.

Selon **Imbert (2006)**, il existe deux populations de vésicules synaptiques à la JNM :

- Les vésicules à cœur dense : sont de grande taille (100 nm de diamètre) mais sont peu nombreuses et ne représentent qu'environ 1 % de la population totale des vésicules. Le centre apparaît foncé en microscopie électronique, elles sont présentées surtout en périphérie de la zone active. Les vésicules à cœur dense contiennent des peptides, de la substance P et du CGRP. La substance P a des effets potentialisateurs sur la transmission nerveuse en augmentant le nombre de quanta relâchés. Elle est aussi un important modulateur des interactions entre la terminaison nerveuse et les CSPs.

Le CGRP est un facteur trophique important lors de la maturation de la jonction neuromusculaire qui module la sensibilité des récepteurs nicotiniques musculaires. De plus, le CGRP participerait à la régulation de l'expression des cholinestérases aux JNM Matures.

- Les vésicules claires : sont de petites vésicules qui apparaissent claires en microscopie électronique et qui ont un diamètre d'environ 50 nm. Le neurotransmetteur présent dans les vésicules claires est l'acétylcholine. Par contre, on y retrouve également de l'adénosine triphosphate (ATP) dans un rapport avec l'Ach. L'ATP, relâchée en même temps que l'ACh, serait responsable d'une forme de dépression synaptique.

### 2.3.1.2.1. Acétylcholine

L'acétylcholine (ACh) est le principal neurotransmetteur du système cholinergique neuronal, elle est synthétisée, stockée et sécrétée à partir des synapses cholinergiques (**Prado et al., 2002**).

Elle joue un rôle important aussi bien dans le système nerveux central que dans le système nerveux périphérique. Cet ester de l'acide acétique et de la choline dont l'action est médiée par les récepteurs nicotiniques et muscariniques. Il a une masse molaire de 146,2 g.mol<sup>-1</sup> et une formule chimique :  $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ .

L'acétylcholine est stockée dans les vésicules de la terminaison de l'axone. Lors d'un potentiel d'action l'entrée d'ions  $\text{Ca}^{2+}$  provoque la fusion des vésicules avec la membrane

## Chapitre I Rappels anatomofonctionnels de la jonction neuromusculaire

cellulaire ce qui libère l'Ach dans la fente synaptique et se fixe sur les récepteurs présents à la surface du neurone post-synaptique.

### 2.3.1.2.1.1. Structure

L'acétylcholine possède une structure chimique comprenant un groupe acétyl lié à un groupe choline par une liaison ester (fig.7), ce qui lui confère son rôle de neurotransmetteur crucial dans le système nerveux.

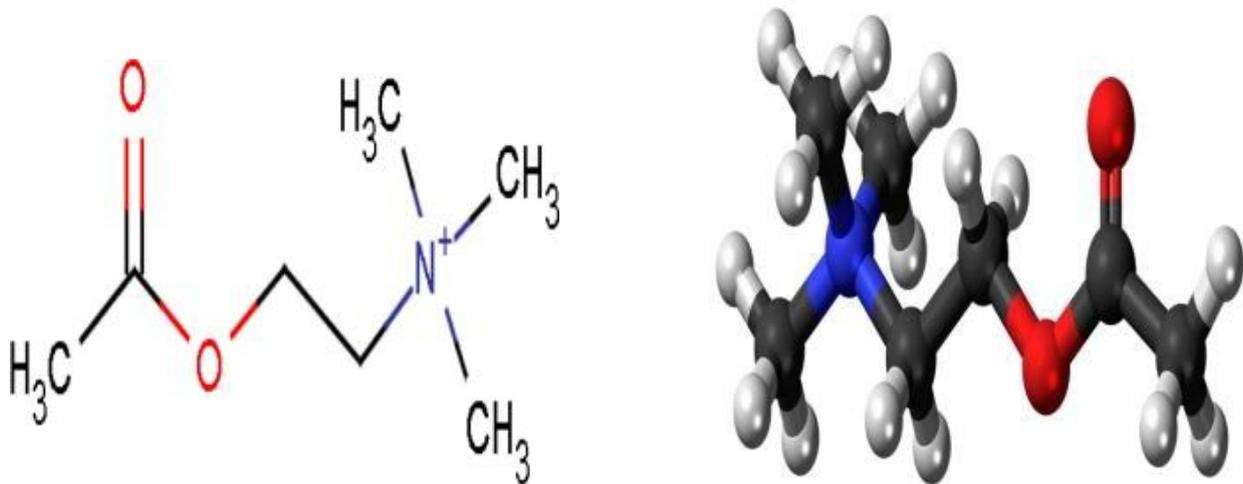
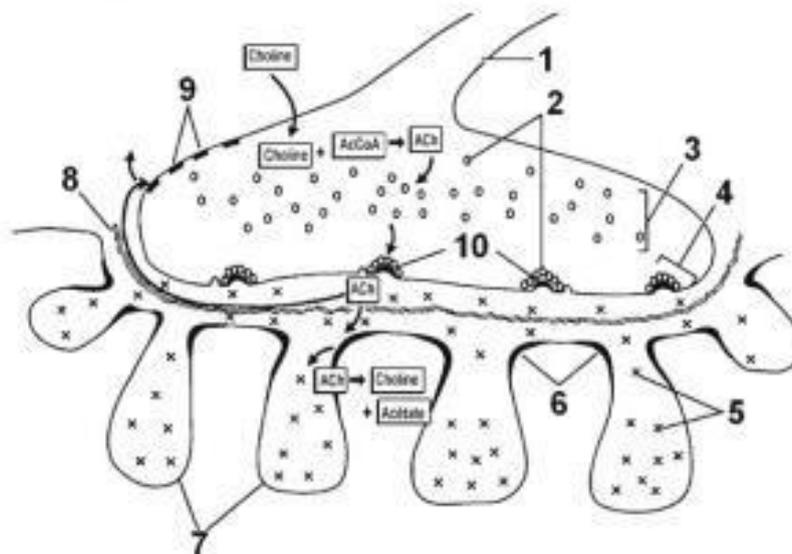


Figure 7 : Structure de l'acétylcholine (Svahn *et al.*, 2018).

### 2.3.1.2.1.2. Synthèse et stockage

L'acétylcholine est synthétisée dans le cytoplasme de la terminaison nerveuse (fig.8) à partir de l'acétylcholine, par une réaction catalysée par la choline acétyltransférase. L'acétylcholine est stockée dans des vésicules présynaptiques avec de l'adénosine triphosphate (ATP), des ions  $H^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  et des protéoglycanes. L'acétylcholine est concentrée dans les vésicules par un mécanisme utilisant l'ATPase. Un grand nombre de vésicules ne sont mobilisées qu'en cas de stimulation nerveuse à haute fréquence (tétanos ou effort). Pour chaque vésicule mobilisable, on dénombre 100 à 200 vésicules de réserve, retenues par la synapsine (Ouédraogo *et al.*, 2011).



**Figure 8 :** Synthèse et stockage de l'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire : 1 : terminaison nerveuse ; 2 : vésicules d'acétylcholine ; 3 : vésicules en réserve ; 4 : vésicules libérables immédiatement ; 5 : acétylcholinestérases ; 6 : récepteurs postsynaptiques ; 7 : replis ; 8 : membrane basale ; 9 : récepteurs présynaptiques ; 10 : zones actives ; Ach : acétylcholine ; AcCoA : acétyl coenzyme A (Johnstone et al., 2011).

### 2.3.1.3. Canaux calciques

Les canaux ioniques jouent un rôle essentiel dans l'activité neuronale, ils influent la polarité membranaires des neurones, parmi ces canaux on a les canaux calciques qui transportent l'un des principaux éléments de signalisation intracellulaires (le calcium) qui intervient dans des processus neuronaux comme la libération de neuromédiateur, la modulation de conductances ioniques...

Les canaux calciques forment des pores constitués par des protéines transmembranaires permettant le passage rapide et sélectif des ions  $\text{Ca}^{2+}$  à travers la membrane plasmique (Maillet, 2006).

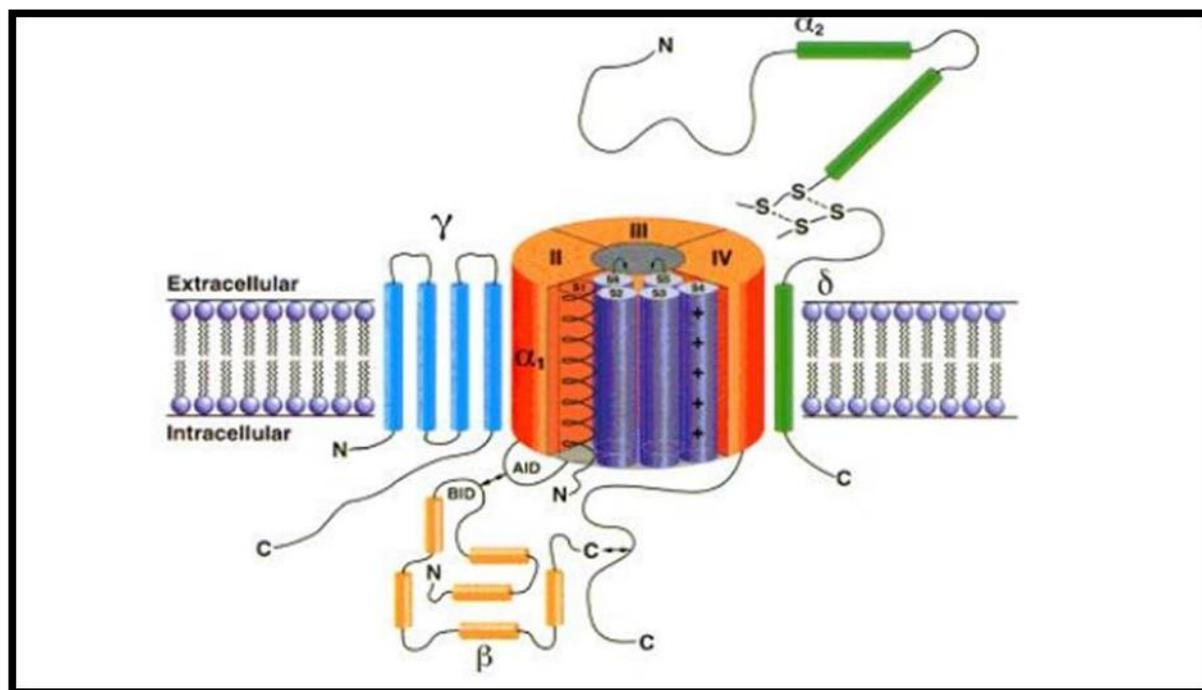
Leur fonction nécessite une faible dépense d'énergie car le passage est dicté par leur gradient de concentration de part et d'autre de la membrane.

#### 2.3.1.3.1. Structure des canaux calciques

Les canaux calciques sont formés de protéines traversent la membrane des cellules (fig.9). Ils comprennent une sous unité  $\alpha 1$  et plusieurs sous unités régulatrices :  $\alpha 2$  partiellement extracellulaire,  $\delta$  liée par un pont disulfure à  $\alpha 2$ ,  $\gamma$  transmembranaire et  $\beta$  intra- cytoplasmique (Ginestes, 2002).

## Chapitre I Rappels anatomofonctionnels de la jonction neuromusculaire

Le nombre des différents gènes codant identifiés pour des sous unités  $\alpha$  est six, nommés A, B, C, D, E et S ; quatre pour des sous unités  $\beta$  ; trois pour des sous unités  $\alpha_2$ -  $\delta$  et huit gènes codant pour des sous unités  $\gamma$ .



**Figure 9 :** Représentation schématique de la structure des canaux calciques (Artigue et Monsuez, 2007).

### 2.3.2. Fente synaptique

Entre la paroi du bouton (membrane présynaptique) et la paroi de la fibre musculaire (membrane postsynaptique), existe un espace appelé fente synaptique qui occupe une largeur d'environ 50-100 nm.

La fente synaptique contient une lame basale composée de protéines du cytosquelette ; des enzymes de dégradation de l'acétylcholine (l'acétylcholinestérase), ainsi que du collagène (Rigoard et al., 2009). Cette dernière joue des fonctions essentielles dans l'organisation et le maintien du contact synaptique (Nishimune et Shigemoto, 2018).

Une fois dans la fente synaptique, les neurotransmetteurs diffusent au travers de la matrice jusqu'à éventuellement atteindre un récepteur, que ce soit sur les cellules gliales, ou sur la fibre musculaire. Les neurotransmetteurs sont ensuite dégradés par des enzymes spécialisées (par l'acétylcholine estérase pour l'acétyl choline), recaptés, ou transformés (l'ATP peut être transformée en adénosine) (krief, 2014).

### 2.3.3. Région post synaptique

L'élément postsynaptique est le troisième élément d'intérêt de notre étude sur la JNM et qui fait partie intégrante du processus de transmission synaptique qui mènera finalement à la contraction musculaire. **Tremblay (2015)** rapporte que des milliers de récepteurs s'y entassent et s'accolent sur la crête des replis de la membrane postsynaptique, prêts à signaler la moindre arrivée d'ACh et à causer une dépolarisation locale qui mènera éventuellement à l'activation de canaux sodiques voltages-dépendants. C'est donc ici, près de la JNM, qu'aura finalement lieu l'entrée massive de cations qui mènera au couplage excitation-contraction

La partie post-synaptique de la jonction formée par la fibre musculaire possède aussi sa particularité structurelle. À la jonction neuromusculaire, la membrane de la fibre musculaire forme des replis post-synaptiques. Au sommet de celles-ci, se trouve une grande densité de récepteurs nicotiques à l'acétylcholine.

#### 2.3.3.1. Gouttières synaptiques

Les gouttières synaptiques sont des structures microscopiques qui se trouvent entre les terminaisons nerveuses (bout des neurones) et les cellules cibles. Ce sont des replis de la membrane sarcolemmique formant des fentes synaptique secondaire (**Blanchet, 2020**). Elles jouent un rôle important dans la transmission des signaux nerveux en permettant la libération contrôlée des neurotransmetteurs.

Les gouttières synaptiques sont formées par l'ensemble de la membrane plasmique de la terminaison nerveuse et de la membrane plasmique de la cellule cible. Elles constituent un espace étroit et confiné appelé "espace synaptique", qui sépare les deux membranes.

Les gouttières synaptiques sont donc des structures importantes pour la transmission efficace et précise des signaux nerveux.

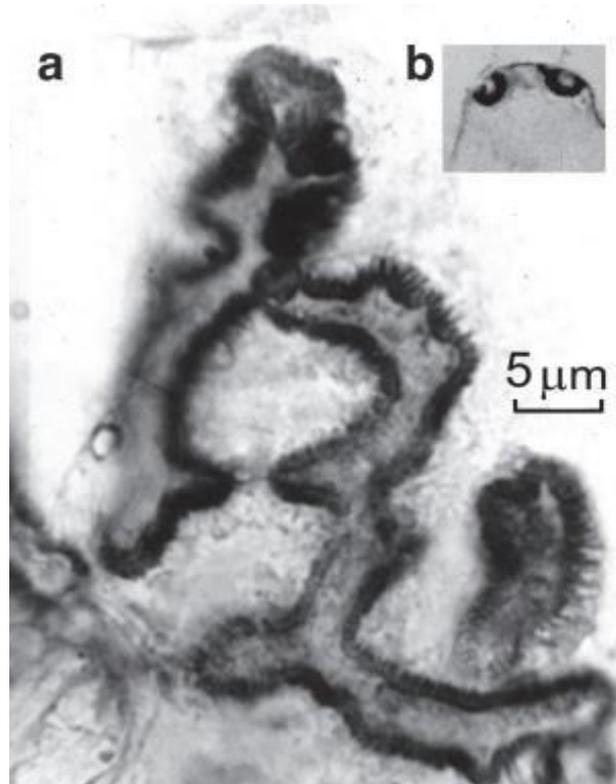
#### 2.3.3.2. Appareil sous-neural de COUTEAUX

René Couteaux fit une observation cruciale. Utilisant un colorant vital, le Vert Janus, il montra que la membrane de la sole musculaire est hautement différenciée. Elle présente des gouttières, dans lesquelles reposent les ramifications terminales de l'axone moteur, et de nombreuses lamelles partent de sa face profonde. Des études ultra-structurales ultérieures prouvèrent que ces lamelles étaient des plis de la membrane (fig.10).

## Chapitre I Rappels anatomofonctionnels de la jonction neuromusculaire

---

L'histochimie des cholinestérases a permis à René Couteaux de définir une zone d'activité présynaptique, une zone postsynaptique située dans ce que Couteaux nomme «l'appareil sous-neural » et une zone intermédiaire mince (**Barbara et Tsuji, 2021**).



**Figure 10** :a)- Appareil sous-neural coloré par le Vert Janus B (x 1900).b)- une coupe transversale du même matériel montre la continuité des lamelles sous la gouttière sous-neurale (x 1900) (**Barbara et Tsuji, 2021**).

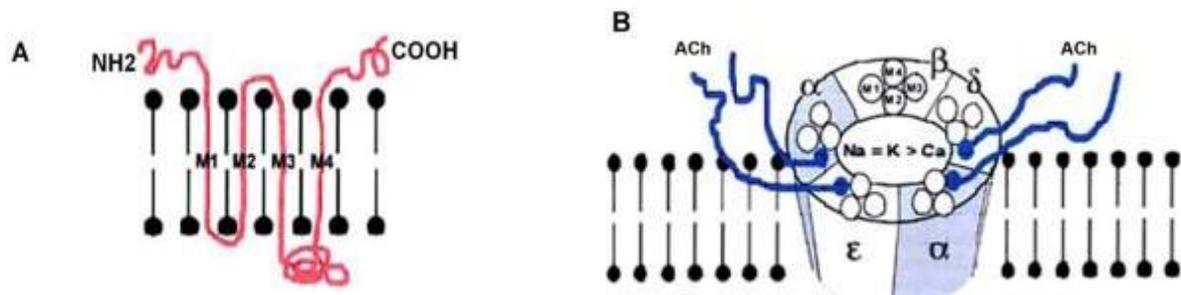
### 2.3.3.3 Récepteurs à l'acétylcholine

Les récepteurs à l'acétylcholine (ACh) sont des protéines contenues à la surface des cellules qui sont capables de se lier à un neurotransmetteur, l'acétylcholine. Ils jouent un rôle crucial dans la transmission des signaux nerveux en contrôlant la perméabilité de la membrane cellulaire aux ions (**Chapel et al., 2004**).

L'acétylcholine interagit avec 2 classes de récepteurs cholinergiques qui se distinguent par les molécules naturelles qui les activent, à savoir la muscarine pour les récepteurs muscariniques et la nicotine pour les récepteurs nicotiniques.

### 2.3.3.3.1. Récepteur nicotinique

Le récepteur nicotinique est un canal cationique dont l'ouverture provoque un courant entrant rapide. La liaison de l'acétylcholine à la sous-unité  $\alpha$  provoque l'ouverture du canal. Les sous-unités  $\epsilon$ ,  $\beta$  ont pour fonction la stabilité du stade fermé du récepteur (fig.11). Les récepteurs nicotiniques sont activés par la nicotine et sont impliqués dans la transmission nerveuse rapide dans le système nerveux autonome et dans le système nerveux central.



**Figure 11 :** Structure des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine. A. Sous-unité  $\alpha$  (NH2 : extrémité N-terminale ; COOH : extrémité C-terminale). B. Complexe pentamérique (Ouedraogo *et al.*, 2011).

### 2.3.3.3.2. Récepteurs muscariniques

Les récepteurs muscariniques sont activés par la muscarine et sont impliqués dans la transmission nerveuse lente dans le système nerveux autonome parasympathique.

Les récepteurs muscariniques (mAChRs) sont des récepteurs métabotropiques appartenant à la super famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). Ils sont constitués d'une extrémité extracellulaire qui fixe le ligand, de 7 domaines transmembranaires et d'une extrémité intracellulaire couplée aux protéines G (Alexander *et al.*, 2007).

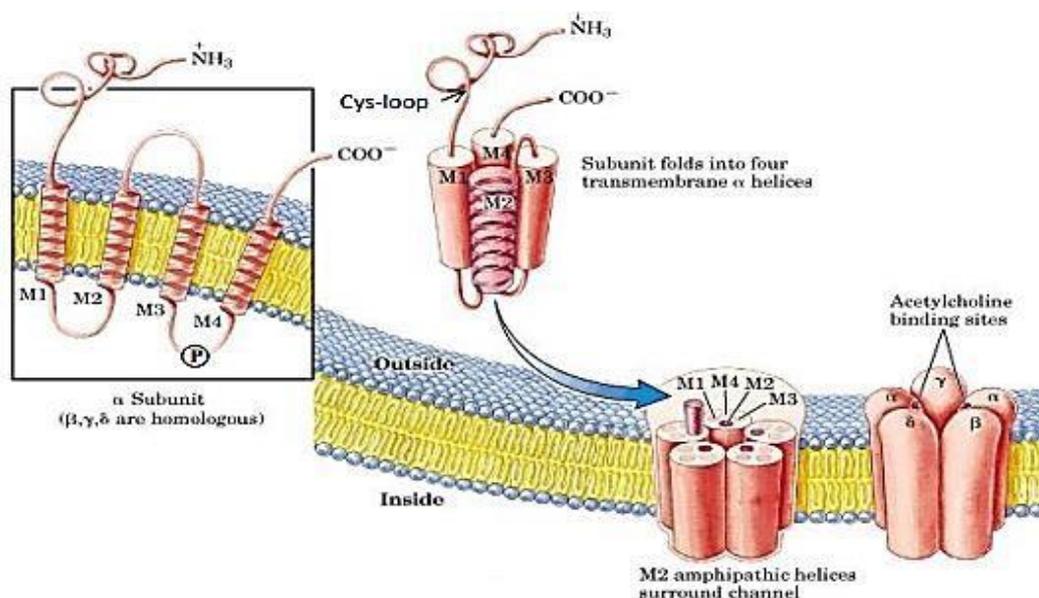
La demi-vie des récepteurs adultes est de quatre à six jours ; elle dépend du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) et d'un facteur neurotrophique. En cas de dénervation, on assiste à une réduction des amas de récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine postsynaptiques normaux, avec apparition de récepteurs de type fœtal à demi-vie courte et de sensibilité plus grande aux agonistes.

Les RACH ne sont pas des éléments fixés. Ils sont constamment dégradés puis renouvelés. Ils reprennent rapidement sa conformation initiale et inactive sa fonction canalaire lorsque l'ACh se dissocie du site de fixation, et sont dégradés par endocytose dans le réseau lysosomal postsynaptique, leur concentration globale restant constante. Plusieurs agents

moléculaires assurent un rôle primordial lors de la structuration du récepteur de l'ACh. L'agrine est situé au niveau de la lame basale synaptique (Huijbers *et al.*, 2013).

### 2.3.3.3.1 Structure du récepteur à l'acétylcholine

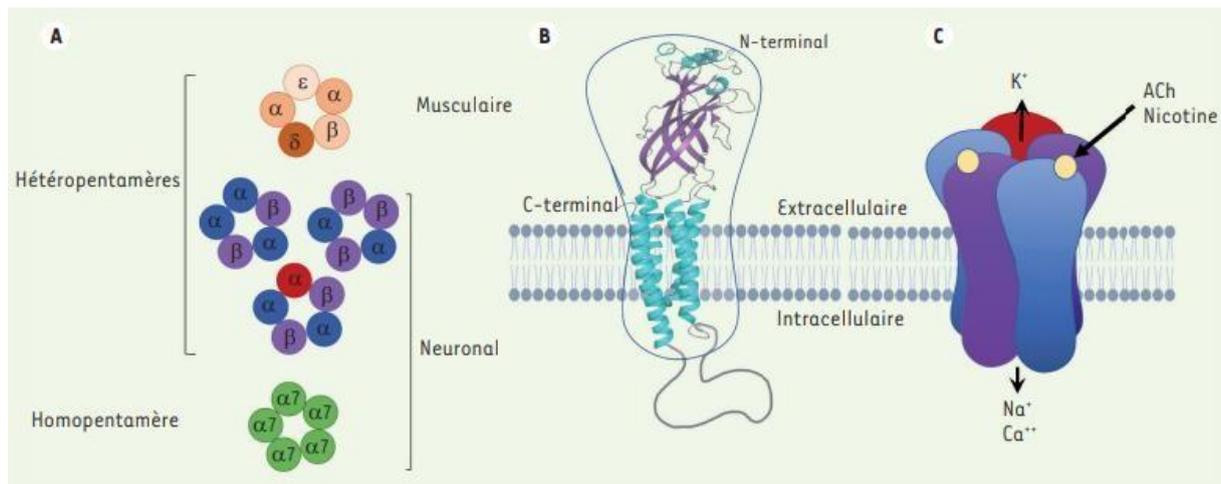
Les récepteurs à l'acétylcholine sont considérés comme des récepteurs nicotiques. Ces récepteurs sont une glycoprotéine membranaire de masse molaire environ égale à 290 kDa, et dont 20 kDa proviennent des résidus d'oligosaccharides. Elle est composée de quatre sous-unités différentes assemblées en un pentamère hétérologue de stoechiométrie  $\alpha_2\beta\gamma\delta$  (fig.12) (Mourot, 2004).



**Figure 12 :** Schéma d'organisation d'une sous-unité nicotinique et de l'arrangement d'un récepteur nicotinique de l'acétylcholine (Mourot, 2004).

Les nAChRs sont composés de cinq sous-unités protéiques transmembranaires situées à des points équidistants autour d'un axe central formant un pore d'un diamètre d'environ 65 Å.

Il existe une grande variété de sous-unités des récepteurs nicotiques de type neuronal. Cette hétérogénéité est due à la diversité des gènes qui codent pour ces sous-unités. Chez les vertébrés, 9 sous-unités  $\alpha$  ( $\alpha_2$ - $\alpha_{10}$ ) et 3 sous-unités  $\beta$  ( $\beta_2$ - $\beta_4$ ) ont été identifiées (fig.13). Généralement, les nAChRs hétéropentamériques sont composés de deux sous-unités différentes  $\alpha$  et  $\beta$  avec une stoechiométrie de  $(\alpha)_2(\beta)_3$  (Medjber, 2012).



**Figure 13 :** Structure et assemblage des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (Medjber, 2012).

### 2.3.3.3.2. Configurations du système à l'acétylcholine

Le système à l'acétylcholine est un système de neurotransmission qui implique l'utilisation de l'acétylcholine comme neurotransmetteur. Il est impliqué dans de nombreux processus physiologiques, notamment la contraction musculaire, la mémoire, la motivation, l'apprentissage et la fonction autonome.

Le récepteur de l'acétylcholine peut acquérir trois états fonctionnels. En fait l'état ouvert activé est excessivement court et rapidement le récepteur peut se retrouver dans un état occupé et fermé (Balas, 2010).

Selon Robertis et Robertis (1983) le système à l'acétylcholine est composé de plusieurs configurations principales, notamment :

- 1- La configuration présynaptique : Cette configuration comprend les neurones qui produisent de l'acétylcholine et les boutons contenus qui les contiennent. L'acétylcholine est produite dans les boutons terminaux et stockée dans les vésicules synaptiques.
- 2- La configuration postsynaptique : Cette configuration comprend les récepteurs à l'acétylcholine sur la membrane des cellules musculaires ou nerveuses cibles. Les récepteurs à l'acétylcholine sont responsables de la réponse des cellules ciblées à l'acétylcholine.
- 3- La configuration Trans-synaptique : Cette configuration comprend la jonction synaptique, l'espace entre le bouton terminal présynaptique et la membrane postsynaptique. L'acétylcholine est libérée dans cet espace par le bouton terminal

## Chapitre I Rappels anatomofonctionnels de la jonction neuromusculaire

---

présynaptique et se lie aux récepteurs à l'acétylcholine sur la membrane postsynaptique, déclenchant une réponse dans la cellule cible.

Ces mêmes auteurs rajoutent qu'en plus de ces configurations principales, le système à l'acétylcholine comprend également des enzymes de dégradation de l'acétylcholine, telles que le cholinestérase, qui décompose l'acétylcholine après son utilisation pour réguler la durée et la force de la réponse.

### 2.3.3.4. Canaux ioniques sodiques

Les canaux ioniques sodiques de la jonction neuromusculaire sont des canaux ioniques dans la membrane postsynaptique des cellules musculaires situées à la jonction neuromusculaire. Ils sont impliqués dans la transmission de l'influx nerveux à la contraction musculaire.

Les canaux sodiques dépendants du voltage (canaux Na<sup>+</sup>) sont des protéines transmembranaires qui se retrouvent dans les cellules excitables. À ce jour, dix sous-types de canaux sodiques dépendants du voltage ont été clonés. Les rôles et les distributions tissulaires des différents canaux Na<sup>+</sup> sont variés (**Thériault, 2014**).

Lorsque l'acétylcholine se trouve aux récepteurs à l'acétylcholine sur la membrane postsynaptique, cela provoque l'ouverture des canaux ioniques sodiques et la libération des ions sodium dans la cellule musculaire. Cette entrée de sodium dépolarise la membrane et initie une cascade de réactions qui mène à la contraction musculaire.

Il est important de noter que l'ouverture des canaux ioniques sodiques à la jonction neuromusculaire est très rapide et très courte.

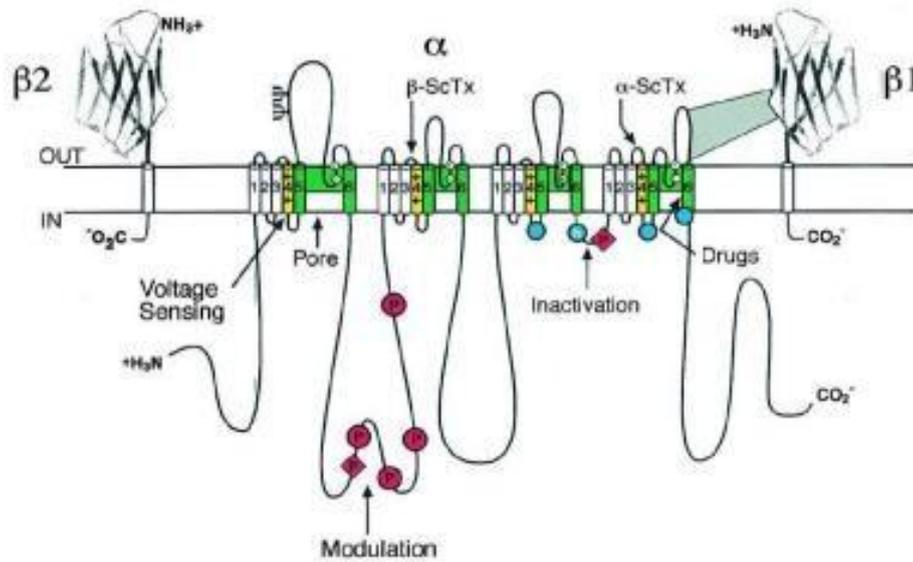
#### 2.3.3.4.1. Structure du canal

**Thériault (2014)** rappelle la structure du canal sodique qui est constitué de plusieurs sous-unités (fig.14) :

- Sous-unité  $\alpha$  : Les canaux Na<sup>+</sup> sont composés d'une sous-unité  $\alpha$  de 260kDa qui est en soi suffisante à l'expression d'un canal fonctionnel. La sous-unité  $\alpha$  est formée de quatre domaines homologues (DI à DIV) chacun composé de 6 segments transmembranaires. Les segments transmembranaires sont composés d'une hélice  $\alpha$  transmembranaire. Les segments sont nommés selon le domaine et leur rang, par exemple le segment 4 du domaine I se nomme DIS4.

## Chapitre I Rappels anatomofonctionnels de la jonction neuromusculaire

Le même auteur rajoute la présence d'un pore des canaux  $\text{Na}^+$  est un élément essentiel qui assure plusieurs fonctions cruciales. En plus de permettre aux ions de traverser la membrane, il est responsable de la sélectivité aux différents ions et permet la liaison de certaines toxines et des anesthésiques locaux.



**Figure 14** : Structures primaires des sous unités des canaux sodiques potentiel- dépendants (Catterall, 2000).

- Sous-unité  $\beta$  : À la sous-unité  $\alpha$  viennent se greffer une ou plusieurs sous-unités  $\beta$ . Les sous-unités  $\beta$  permettent de moduler les caractéristiques biophysiques ainsi que de modifier et de réguler l'expression des canaux  $\text{Na}^+$ . Il y a 4 gènes qui codent les différentes sous-unités  $\beta 1$ –4 actuellement identifiées et clonées. La sous-unité  $\beta$  (fig.15), est une protéine de 22 à 36 kDa. Elle comprend un domaine transmembranaire, une longue queue N-terminale extracellulaire et une courte queue C-terminale intracellulaire.

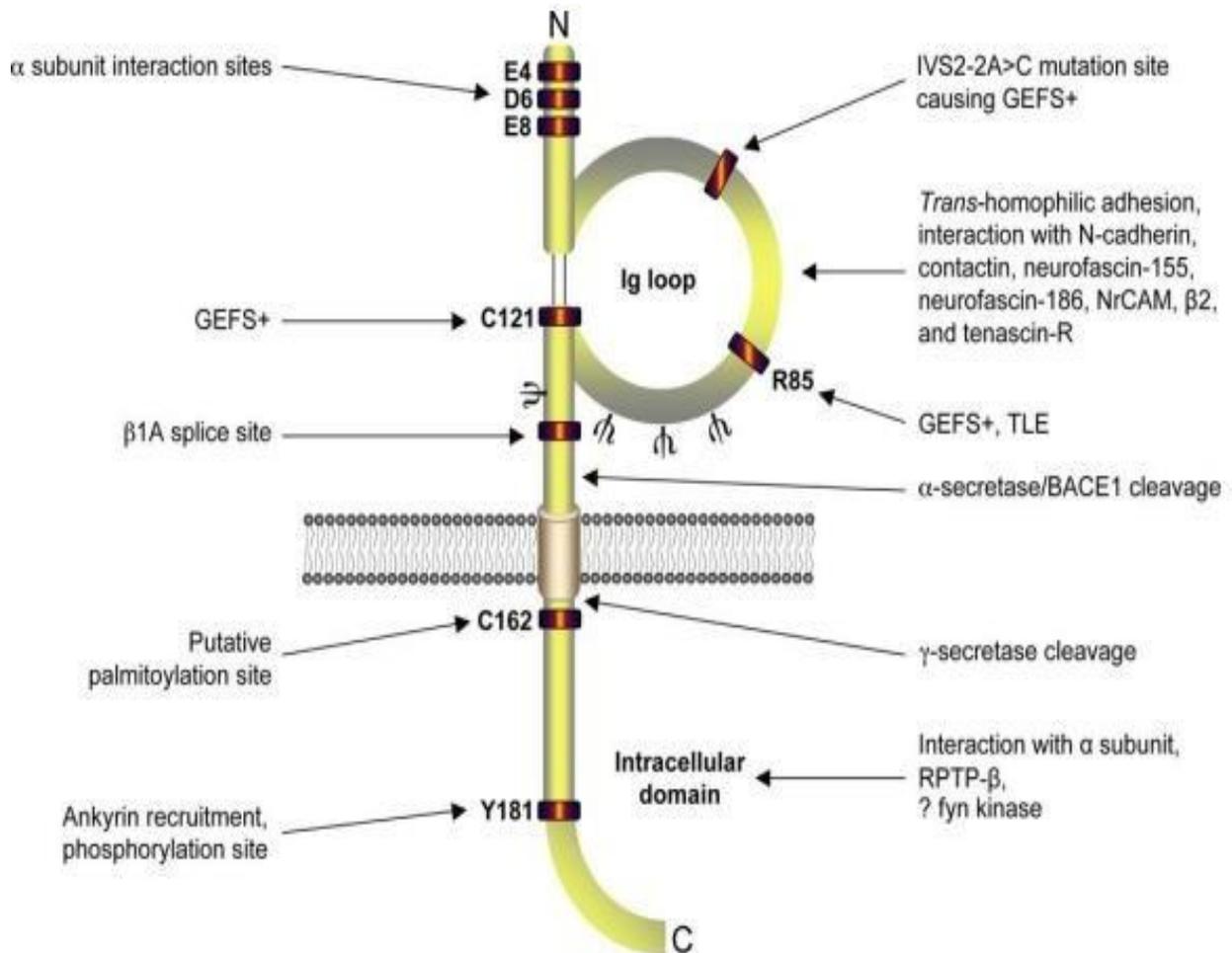
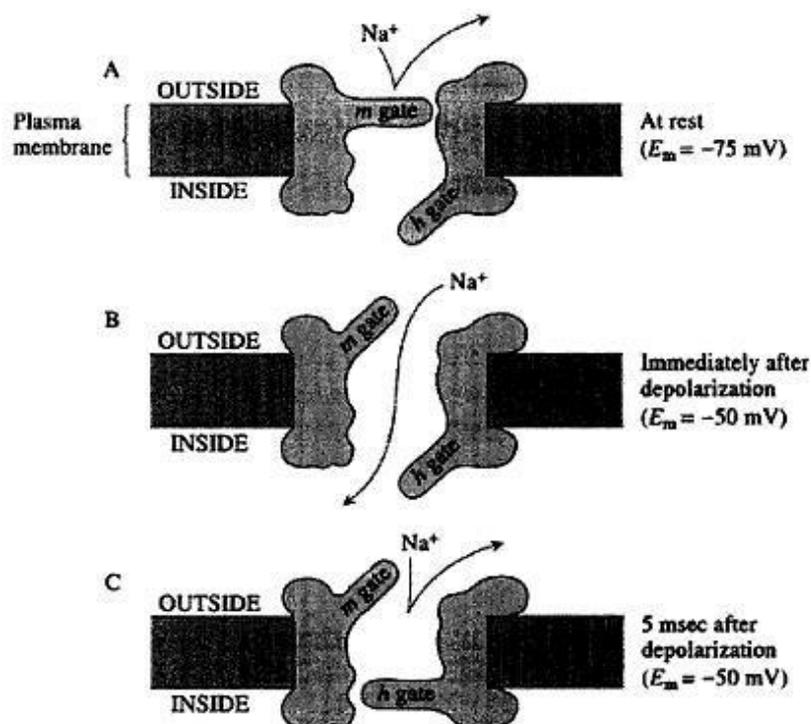


Figure 15 : Représentation schématique d'une sous-unité  $\beta$  (Brackenbury *et al*, 2008).

#### 2.3.3.4.2. Conductance et contrôle de l'ouverture et la fermeture du canal

Chacun des 9 canaux  $\text{Na}^+$  possède des propriétés biophysiques différentes qui vont influencer la réponse neuronale. Les canaux sodiques peuvent se retrouver dans différents états (fig.16): au repos (fermé), activé (ouvert) ou inactivé (ouvert non-conducteur). L'état inactivé peut être subdivisé en 3 états : inactivé rapide (millisecondes), inactivé lent (secondes) et en récupération. Les cinétiques de transition entre ces états sont uniques pour chaque canal  $\text{Na}^+$  (Thériault, 2014).



**Figure 16 :** Schéma illustrant le mouvement des portes d'activation et d'inactivation du canal sodium. a)- au repos, b)- lors de la dépolarisation, c)- fin de dépolarisation (Naguib *et al.*, 2002).

### 3. Développement embryonnaire de la jonction neuromusculaire ou synaptogénèse

Le développement de la jonction neuromusculaire ou synaptogénèse est un processus important qui se produit durant l'embryogenèse. Il implique la formation de synapses entre les terminaisons nerveuses et les fibres musculaires, ce qui permet la transmission efficace des signaux nerveux aux muscles.

Chez les mammifères adultes, un axone moteur peut innover des centaines de fibres musculaires, en fonction de la taille de son unité motrice, mais chaque fibre musculaire n'est connectée à une terminaison motoneuronale que par une synapse. Chez l'embryon en revanche, plusieurs axones convergent sur chaque myotube, pour former plusieurs synapses sur un même site. À la naissance, toutes sont éliminées sauf une. On appelle ce phénomène l'élimination de la poly-innervation. Le but de ce processus est d'assurer une innervation constante et unique à chaque fibre musculaire. Cette élimination synaptique résulte, elle aussi, d'interactions cellulaires fonctionnant sur un modèle de compétition entre les synapses (Houtaud *et al.*, 2009).

Les mêmes auteurs signalent que le développement de la jonction neuromusculaire commence avec la différenciation des neurones et des cellules musculaires. Les neurones

## Chapitre I Rappels anatomofonctionnels de la jonction neuromusculaire

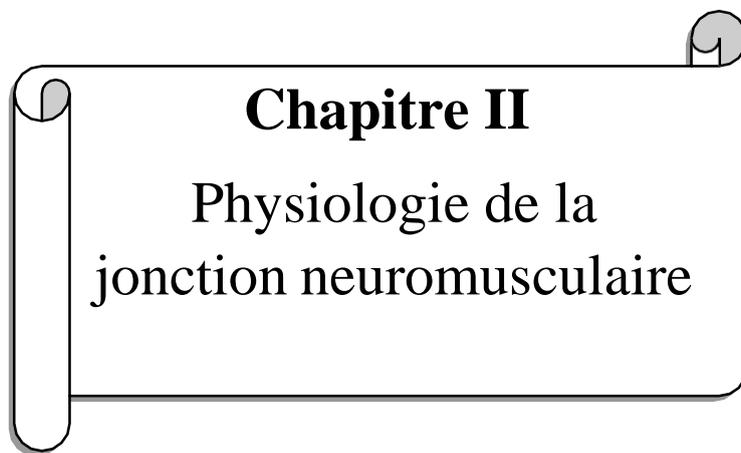
---

commencent à s'étendre en direction des muscles et à former des terminaisons nerveuses appelées axones. Les cellules musculaires, quant à elles, se développent en myotubes, des structures qui contiennent plusieurs fibres musculaires parallèles.

Lorsque les axones atteignent les myotubes, ils commencent à former des synapses avec les fibres musculaires en produisant des boutons sensibles, des structures riches en vésicules synaptiques qui stockent le neurotransmetteur acétylcholine. Les fibres musculaires, quant à elles, développent des récepteurs pour l'acétylcholine à leur surface (**Fardeau et al., 2016**).

Les même auteurs rajoutent que la formation des synapses est contrôlée par des molécules de signalisation et des protéines spécifiques, telles que les protéines de la famille neurexine et neuroligine. Les interactions entre ces protéines permettent la maturation de la jonction neuromusculaire et l'établissement de connexions stables entre les axones et les fibres musculaires.

En conclusion, la synaptogénèse est un processus complexe qui implique la différenciation des neurones et des cellules musculaires, la formation de terminaisons nerveuses et de boutons dotés, ainsi que la maturation des récepteurs et des molécules de signalisation. C'est un processus clé pour la transmission efficace des signaux nerveux aux muscles pour assurer une fonction musculaire normale.



**Chapitre II**  
Physiologie de la  
jonction neuromusculaire

## 1. Jonction neuromusculaire au repos

L'état de repos est l'état de référence de la membrane de la fibre nerveuse. En effet, si, à la suite d'une excitation, la membrane passe de l'état de repos à l'état d'excitation, ce n'est que de façon transitoire ; après l'activité elle revient inéluctablement à l'état de repos. Au point de vue électrique cet état est caractérisé par le potentiel de repos de la membrane. Des mesures de ce potentiel font appel à deux groupes de techniques : les mesures directes par micro-électrode endocellulaire et des mesures indirectes par macro-électrodes extracellulaires (**Kyser, 1976**).

Au repos, la libération passive des quantas (environ 10 000 molécules d'ACh) entraîne un bref courant entrant appelé potentiel miniature de plaque motrice (miniature end plaque potentiel [MEPP]) ; après fixation et ouverture du récepteur post- synaptique. L'amplitude de ce MEPP (0,2 à 1,2 mV) est largement en dessous du seuil nécessaire pour générer un potentiel d'action musculaire (**Svahn et al., 2018**).

La liaison de l'acétylcholine aux récepteurs entraîne l'ouverture de canaux ioniques de la plaque motrice. Par ces canaux passent des cations ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) mais pas d'anions. Comme la perméabilité de la membrane de la plaque motrice est sensiblement la même pour  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  une fois ces canaux ouverts, le déplacement de ces ions dépend de leur gradient électrochimique. Au potentiel de repos la force motrice est beaucoup plus grande pour  $\text{Na}^+$  que pour  $\text{K}^+$  puisque le potentiel de repos est plus proche de potentiel d'équilibre de  $\text{K}^+$  (**Sherwood, 2015**).

## 2. Jonction neuromusculaire en activité

L'excitation est l'opération qui fait passer une fibre nerveuse du repos à l'activité, c'est-à-dire qui produit un potentiel d'action dans cette fibre. L'agent capable de produire cet effet est appelé un stimulus. Inversement, lorsqu'une fibre nerveuse se montre capable de répondre par un potentiel d'action à un stimulus, on dit que cette fibre est excitable (**Kyser, 1976**).

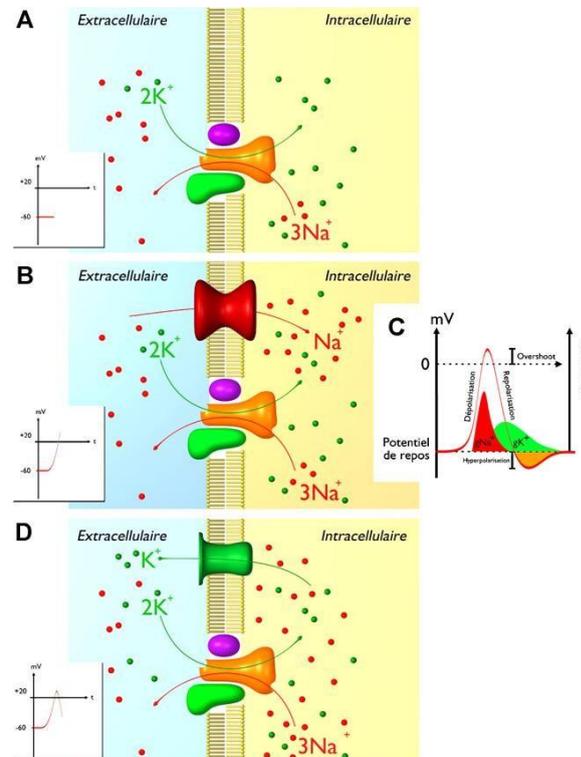
### 2.1. Arrivée du potentiel d'action nerveux

La plaque motrice elle-même n'a pas de seuil de potentiel de sorte qu'elle ne peut pas être le point de départ de potentiel d'action cependant le potentiel de plaque cause un potentiel d'action dans le reste de la fibre musculaire. La jonction neuromusculaire est située

habituellement à mi-longueur de la longue fibre musculaire cylindrique. Quand il y a un potentiel de plaque, des courants locaux s'établissent entre la plaque dépolarisée et les régions voisines de la membrane cellulaire dans les deux directions, ce qui ouvre des canaux  $\text{Na}^+$  dépendant du voltage, et dépolarisent jusqu'au seuil les deux régions adjacentes. Le potentiel d'action qui s'ensuit se propage à toute la membrane de la fibre par contiguïté. À partir de la plaque motrice, il gagne les deux extrémités de la fibre. C'est donc le potentiel d'action du motoneurone qui, par l'intermédiaire de l'Ach, est à l'origine de celui de la fibre musculaire et de sa contraction (Sherwood, 2015).

Le potentiel d'action du nerf moteur se propage de manière discontinue de nœud en nœud de Ranvier. Une fois qu'il atteint la terminaison nerveuse, les canaux calciques voltage dépendants sont activés, ce qui entraîne l'entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  la libération d'Ach dans la fente synaptique. L'action de l'Ach sur la membrane post-synaptique provoque alors le potentiel d'action musculaire (Ouedraogo et al., 2011).

La dépolarisation de la membrane provoque un potentiel d'action qui change rapidement de  $-80 \text{ mV}$  à  $+30 \text{ mV}$ . Il s'agit d'un éclatement électrique monopolaire qui est immédiatement rétablie par la phase de repolarisation et suivie d'une période d'hyperpolarisation de la membrane (fig.17) (Mebarkia, 2014).



**Figure 17 :** potentiel d'action. A. État de repos. B. Dépolarisation (augmentation Brève de  $g_{\text{Na}^+}$ ). C. Conductance et potentiel d'action. D. Repolarisation (augmentation Retardée de  $g_{\text{K}^+}$ ) (Rigoard et al., 2009).

## 2.2. Mouvement et rôle des ions $\text{Ca}^{2+}$

Les ions calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) jouent un rôle crucial dans la jonction neuromusculaire en régulant la contraction musculaire. Ils se lient à une protéine appelée troponine C, qui est présente sur les filaments fins d'actine du sarcomère. Cette liaison permet un changement de conformation de la tropomyosine, ce qui expose les sites de liaison des myosines sur les filaments fins et permet la formation de ponts d'actomyosine, entraînant ainsi la contraction musculaire. Les ions calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) jouent également un rôle dans le processus de libération des neurotransmetteurs. Lorsque les ions calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) entrent dans la terminaison nerveuse, ils déclenchent la fusion des vésicules contenant les neurotransmetteurs avec la membrane de la terminaison nerveuse, ce qui permet la libération des neurotransmetteurs (ACh) dans la fente synaptique. (Nicholls et Hill, 2003).

Les mêmes auteurs révèlent que le rôle du calcium dans la libération d'acétylcholine paraît prépondérant mais suscite de nombreuses discussions. L'arrivée des potentiels d'action dépolarise la membrane de l'élément présynaptique et active l'ouverture des canaux calciques dépendants du voltage, laissant ainsi entrer le calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) dans la cellule pour diffuser jusqu'à des sites récepteurs. Au niveau de la terminaison synaptique où des composés d'esters liposolubles s'amassent, la présence d'une estérase permet de filtrer les molécules en fonction de leur liposolubilité et engendre donc indirectement un trapping localisé des molécules non liposolubles, comme le calcium importé. De ce fait, la concentration non homogène du calcium en intracellulaire est donc responsable de la création d'un gradient de calcium en faveur de zones précises juxta-membranaires appelées les « zones actives ».

La fixation des ions calcium sur ces sites récepteurs provoquerait la fusion des vésicules à la membrane et déclencherait l'exocytose du neurotransmetteur dans la fente synaptique (De Redondo et De Redondo, 2001). L'excès de calcium est rapidement extrait de la cellule par des pompes  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase-dépendantes, ramenant sa concentration cytosolique à son niveau de repos et préparant la terminaison nerveuse à répondre à un nouveau potentiel d'action.

### II.2.3. Fusion de la membrane vésiculaire et membrane présynaptique

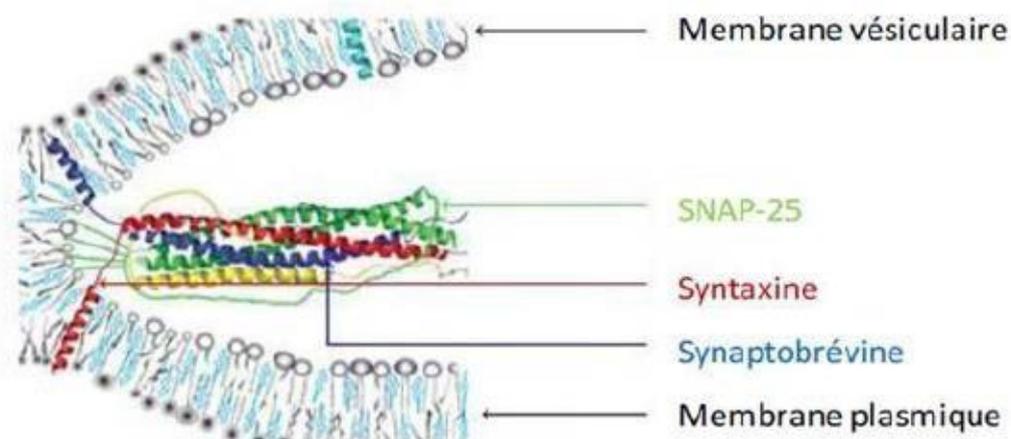
L'exocytose vésiculaire constitue le processus par lequel les cellules eucaryotes sécrètent des biomolécules messagères au sein du milieu extracellulaire. Ce mécanisme est à la base de nombreux phénomènes physiologiques tels que la communication intracellulaire dans le système nerveux, la défense immunitaire ou encore la régulation hormonale (Ivanov, 2008). Ne pouvant directement traverser la membrane cellulaire, les molécules à libérer

(hormones, neurotransmetteurs) sont initialement contenues dans des vésicules de sécrétion (**Jahn et Sudhof, 1994**). Après une stimulation adaptée, ces dernières fusionnent avec la membrane plasmique de la cellule puis déversent leur contenu dans le milieu extracellulaire.

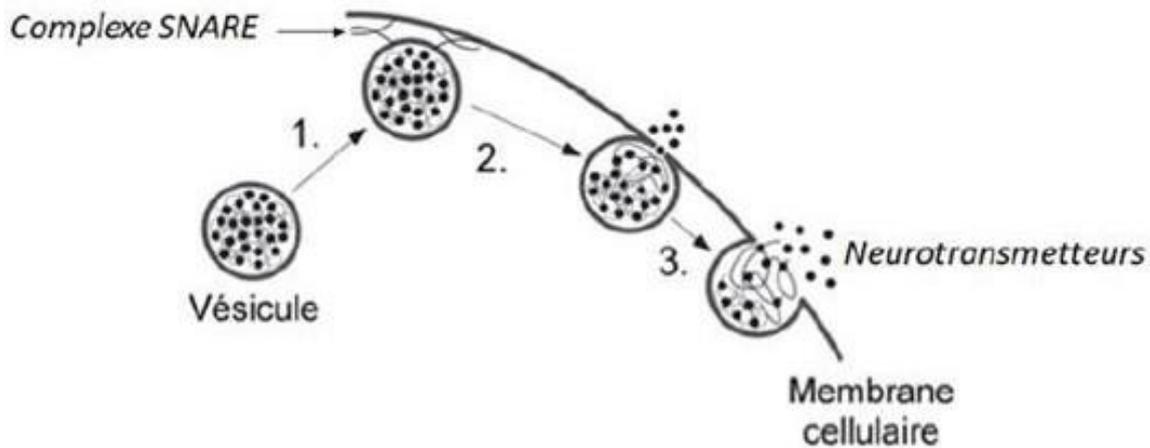
La fusion de la membrane vésiculaire et de la membrane présynaptique est un processus crucial dans la transmission synaptique à la jonction neuromusculaire. Ce processus permet la libération des neurotransmetteurs dans la fente synaptique et leur interaction avec les récepteurs des fibres musculaires, entraînant ainsi la contraction musculaire.

La fusion des vésicules synaptiques avec la membrane présynaptique est médiée par des protéines appelées SNAREs (pour Soluble NSF Attachment protein REceptor) (fig.18) (**Fasshauer et al., 1997**). Ces protéines sont présentes à la fois sur la membrane des vésicules synaptiques et sur la membrane présynaptique. Lorsque les vésicules synaptiques s'approchent de la membrane présynaptique, les SNAREs s'associent les uns aux autres pour former un complexe protéique. Cette association rapproche les deux membranes et provoque leur fusion conduisant à la libération des neurotransmetteurs (fig.19).

Les SNAREs les mieux caractérisées interviennent dans l'amorçage des vésicules synaptiques à la membrane pré-synaptique lors de la libération des neurotransmetteurs (**Travis et Weghtman, 1998**).



**Figure 18** : Complexe SNARE (**Sutton et al., 1998**)



**Figure 19** : Fusion des vésicules synaptiques et la membrane plasmique conduisant à la libération des neurotransmetteurs (Amatore et al., 2008).

#### 2.4. Libération de l'acétylcholine

La terminaison axonale et la cellule musculaire ne sont pas directement en contact ; comme dans le cas de la synapse entre neurone elles sont séparées par un interstice qui est trop large pour qu'il y ait passage direct de l'activité électrique entre elles. Comme dans la synapse entre neurone, c'est un messager chimique qui transmet le signal entre la terminaison du neurone et la cellule musculaire ; ce neurotransmetteur est l'acétylcholine (ACh) (Sherwood, 2015).

Lorsqu'un influx nerveux atteint la terminaison axonale, la membrane de la terminaison axonale se dépolarise, ce qui provoque l'ouverture de canaux calciques voltages- dépendants. L'entrée de calcium dans la terminaison axonale déclenche la libération d'un neurotransmetteur, appelé médiateur, dans l'espace synaptique.

La libération du contenu d'une vésicule présynaptique provoque la génération d'un potentiel miniature postsynaptique d'environ 0,5 à 1 mV. Lorsqu'un influx nerveux est suffisamment important, il peut entraîner la libération de 20 à 200 quanta de neurotransmetteurs, ce qui génère un potentiel postsynaptique plus important, d'environ 15 à 20 mV.

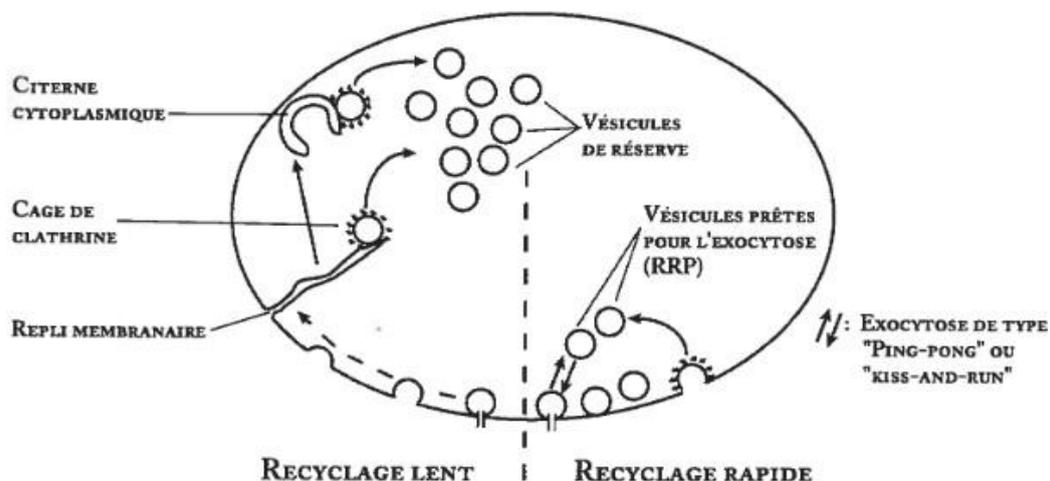
La genèse d'un potentiel miniature de plaque dépend de l'organisation de la membrane postsynaptique, qui doit être organisée de manière à ce que les récepteurs de l'acétylcholine soient regroupés en clusters, appelés RACH (pour Récepteurs de l'Acétylcholine). C'est cette organisation des RACH qui permet la génération de potentiels miniatures postsynaptiques et leur sommation pour former un potentiel postsynaptique plus important (Johnstone et al., 2011).

## 2.5. Recyclage de la membrane vésiculaire

Le recyclage de la membrane vésiculaire est un processus important dans la jonction neuromusculaire car il permet aux vésicules synaptiques d'être régénérées après leur fusion avec la membrane présynaptique lors de la libération des neurotransmetteurs.

Les vésicules synaptiques (présynaptiques) sont majoritairement des vésicules golgiennes produites au niveau du corps cellulaire. Il peut s'agir aussi de vésicules formées par endocytose compensatoire au niveau des boutons synaptiques (**Peycru et al., 2010**).

Une fois l'exocytose complétée, les vésicules synaptiques sont dirigées vers les divers mécanismes de recyclage où elles sont retirées de la membrane plasmique par endocytose pour ensuite être remplies à nouveau de neurotransmetteurs pour finalement retourner dans les pools vésiculaires (RRP ou RP selon le cas) (fig.20). Les différents mécanismes de recyclage des vésicules synaptiques peuvent être différenciés par leur cinétique ainsi que par les structures cytoplasmiques intermédiaires qui leur sont attachées (**Richards et al., 2000**).

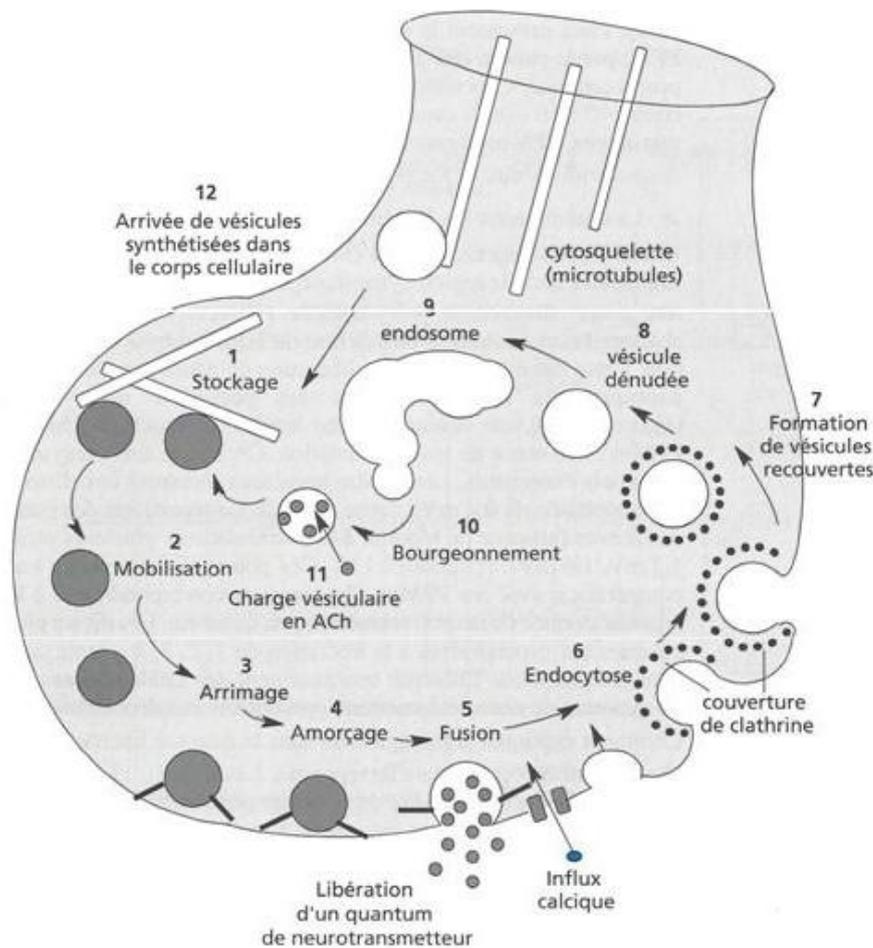


**Figure 20** : Mécanismes d'endocytose et de recyclage des vésicules synaptiques. Représentation schématique des mécanismes de recyclage des vésicules synaptiques. Le recyclage des vésicules synaptiques peut s'effectuer par des mécanismes lents, rapides ou encore ultra-rapides (de type kiss-and-run) (**Richards et al., 2000**).

**Richards et al. (2000)** rapportent les mécanismes de recyclage lent et rapide (fig.21). En effet les mécanismes de recyclage lent impliquent la formation de replis membranaires et de citernes cytoplasmiques. Les vésicules synaptiques sont reformées suite au recrutement de clathrine. Les mécanismes de recyclage lents sont responsables de l'approvisionnement du

groupe vésiculaire de réserve. Il faut environ 10 à 20 minutes pour recycler une vésicule synaptique par la forme de recyclage lente.

Quant au recyclage rapide, il implique une endocytose de type *clathrin-mediated* de façon *calcium*-indépendante ou encore par une forme rapide d'endocytose dépendante à la clathrine mais qui ne nécessite pas d'intermédiaire cytoplasmique. Les mécanismes de recyclage rapides sont couplés au recyclage du groupe des vésicules à libération immédiate (RRP).



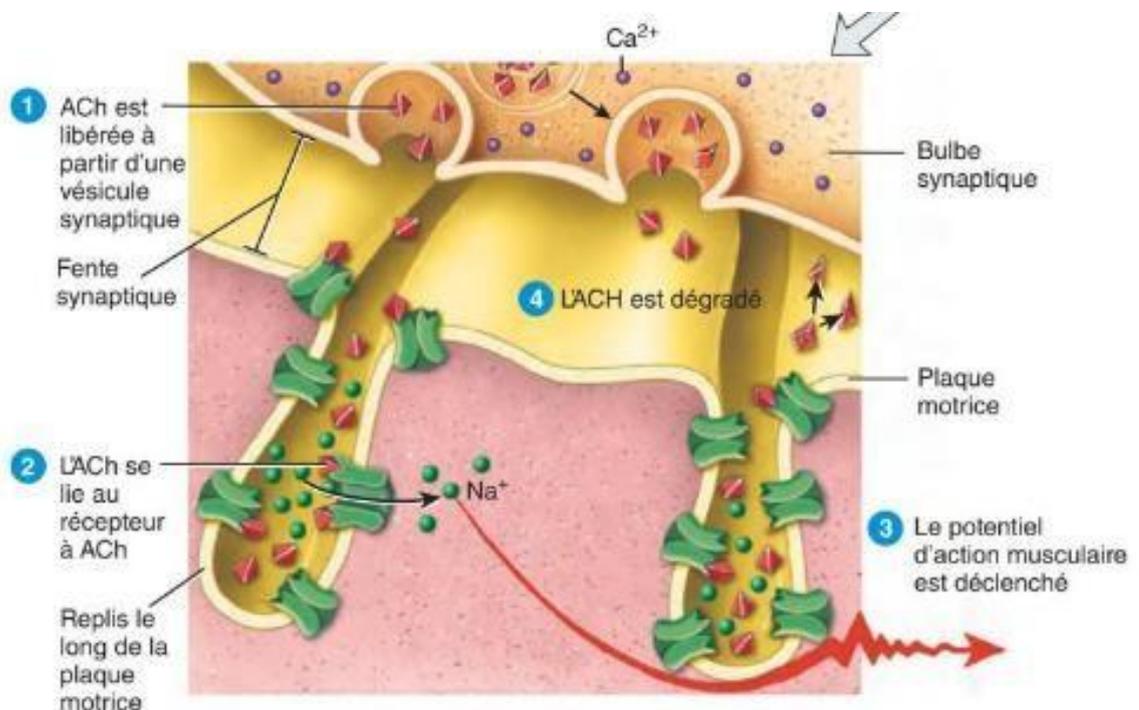
**Figure 21 :** Cycles des vésicules synaptiques dans le cas d'une synapse cholinergique (Peycru et al., 2010).

## 2.6. Fixation de l'acétylcholine sur le récepteur postsynaptique

La région du sarcolemme opposée au bulbe synaptique, appelée plaque motrice, est la portion musculaire de la JNM. Au sein de chaque plaque motrice se trouve entre 30 et 40 millions de récepteurs à l'Ach, protéines transmembranaires auxquelles l'Ach se lie spécifiquement. Ces récepteurs sont abondants au niveau des replis post synaptiques (Tortora et Derrickson, 2018).

Melkonian *et al.* (2022) rapportent que les récepteurs postsynaptiques répondent aux neurotransmetteurs spécifiques, libérés dans la fente synaptique, en modifiant le flux des courants ioniques aux travers des canaux spécifiques de la membrane plasmique. La différence majeure, entre la transmission chimique des jonctions neuromusculaires et celle des synapses, réside dans la diversité des réponses postsynaptiques qui peuvent être produites par les neurotransmetteurs du SNC. Alors que les jonctions neuromusculaires utilisent l'ACh pour produire une dépolarisation rapide et une contraction des fibres musculaires, les synapses du SNC libèrent des neurotransmetteurs qui produisent divers effets postsynaptiques.

Les mêmes auteurs rajoutent que lorsque les neurotransmetteurs se fixent sur un récepteur postsynaptique du SNC, le potentiel de membrane peut se rapprocher ou s'éloigner d'un seuil d'émission du potentiel d'action. De nombreux récepteurs postsynaptiques, concernant la plupart des neurotransmetteurs putatifs ont été identifiés et la variété des sous-types de récepteurs se reflète dans la diversité des réponses post- synaptiques induites par un neurotransmetteur donné. C'est une propriété fonctionnelle importante du SNC, car un neurone ne peut libérer qu'un même neurotransmetteur à partir de toutes les collatérales de son axone. Les différents types de récepteurs postsynaptiques permettent aux branches collatérales du neurone de produire des réponses différentes dans diverses régions du cerveau (fig.22).



**Figure 22 :** Liaison de l'acétylcholine aux récepteurs à l'ACh de la plaque motrice (Tortora et Derrickson, 2018).

2.7. Potentiel de plaque motrice

La transmission neuromusculaire comporte une phase présynaptique qui se joue à la terminaison axonale et une phase postsynaptique dévolue à la plaque motrice (Laterre, 2008). Où s'effectue la jonction neuromusculaire. Cette jonction peut avoir la forme d'une plaque ou d'une grappe (Rigal, 2002).

La transmission cholinergique à la jonction neuromusculaire provoque une séquence rapide d'événements aboutissant à la contraction musculaire. D'abord, la diffusion des molécules d'ACh au travers de la fente jonctionnelle active les récepteurs cholinergiques présents dans la fine membrane de la plaque motrice (Pritchard et Alloway, 2002).

Purves (2019) signale que le courant macroscopique qui résulte de la somme des courants passant par les canaux ioniques postsynaptiques est appelé courant de plaque motrice ou CPM. Le courant de plaque motrice étant normalement de sens entrant a comme effet de dépolariiser la membrane postsynaptique. Cette dépolariisation, ou potentiel de plaque motrice (PPM), déclenche ordinairement un potentiel d'action postsynaptique dû à l'ouverture de canaux  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  activés par le voltage (Fig.23).

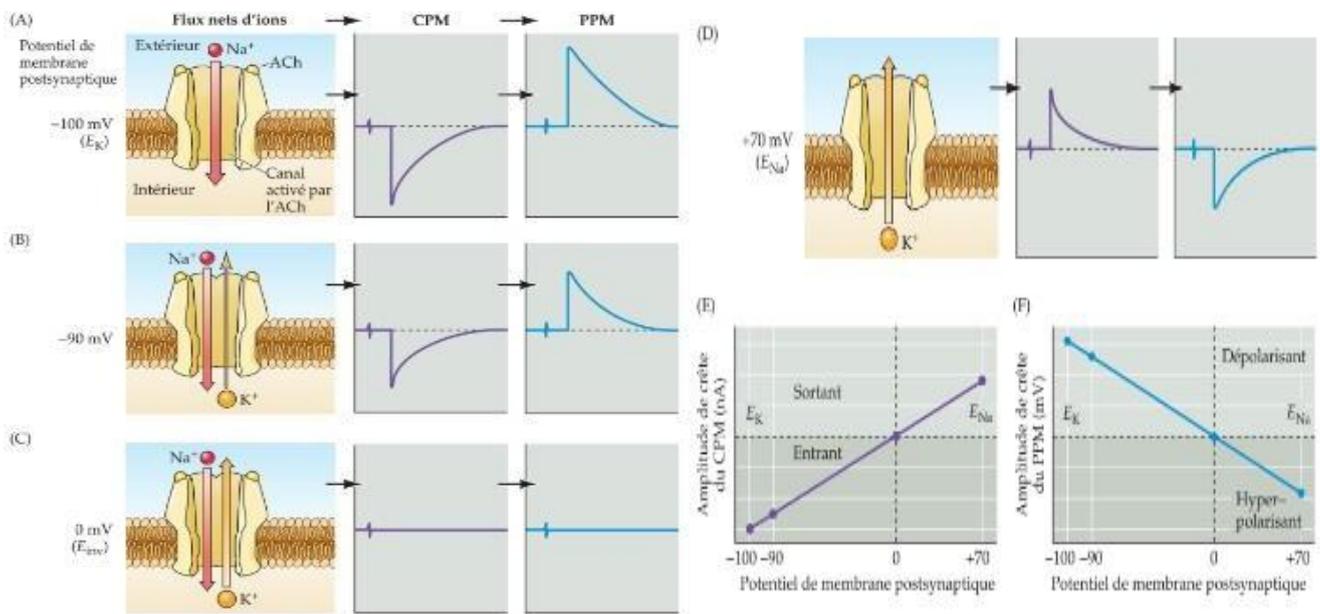
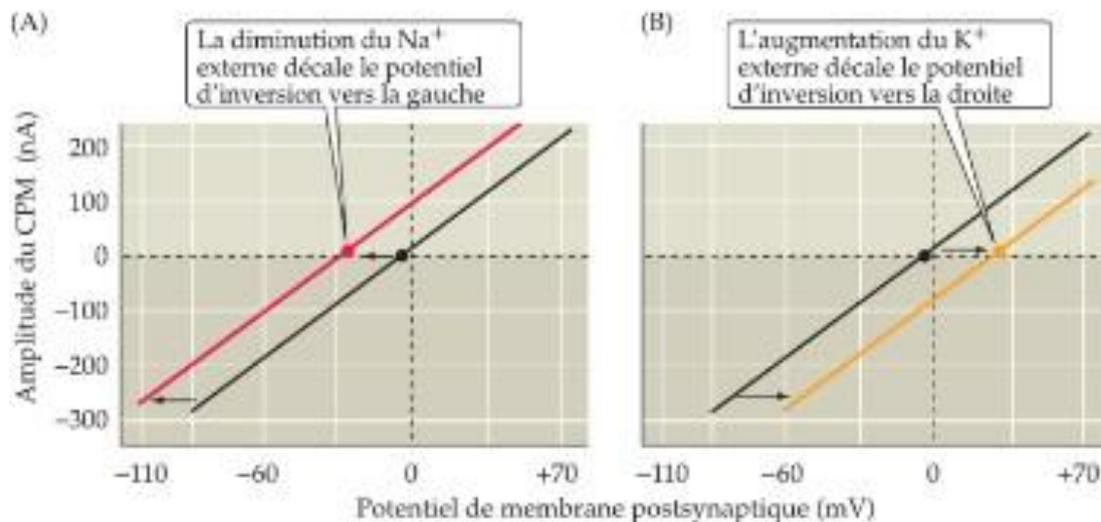


Figure 23 : Mouvement de  $\text{Na}^+$  et du  $\text{K}^+$  au cours des CPM et des PPM (Purves, 2019).

Le potentiel de plaque motrice est un événement gradué, ce qui signifie que son amplitude est proportionnelle à la quantité d'acétylcholine libérée par la terminaison axonale

(fig.24). Plus la quantité d'acétylcholine libérée est importante, plus l'amplitude du potentiel de plaque motrice est grande, et donc plus forte est la contraction musculaire induite.



**Figure 24 :** Modification du courant de plaque motrice en modifiant les gradients de concentrations ioniques (Purves, 2019).

## 2.8. Inactivation de l'acétylcholine

L'ACh libérée dans la fente synaptique est rapidement inactivée et dégradée en composés inactifs dans cette espace par une enzyme spécifique, l'acétylcholinestérase (AChE) (Bonnet, 2012).

L'inactivation de l'acétylcholinestérase empêche l'hydrolyse, normalement rapide, de l'acétylcholine libérée par l'influx nerveux, et interfère par conséquent avec la transmission normale de cet influx (Voet et Voet, 2016).

Fournier (2014) explique que tout l'ACh libéré par la terminaison nerveuse n'atteint pas les récepteurs post-synaptiques, car l'acétylcholinestérase agit rapidement pour inactiver l'ACh comme suit :

-l'ACh diffuse passivement hors de la fente synaptique.

- l'ACh libérée dans la fente synaptique fait l'objet d'une dégradation rapide par les sous-unités catalytiques de l'acétylcholinestérase. Cette enzyme limite la durée d'action de l'ACh et la durée du potentiel de plaque, en hydrolysant l'ACh en acétate et en choline. La

concentration d'ACh dans la fente synaptique diminue ainsi rapidement après sa libération par la terminaison nerveuse (en moins de 1 ms). À la suite de la chute de la concentration d'ACh, les canaux ACh-dépendants se ferment les uns après les autres en quelques ms, ce qui détermine la décroissance du potentiel de plaque et le retour de la plaque à son état initial. Le déroulement temporel relativement lent du potentiel de plaque (environ 10 ms de durée) est dû aux propriétés passives de la membrane et au temps que nécessitent la charge et la décharge de la capacitance membranaire. L'amplitude et la durée de la dépolarisation dépendent donc de la durée de fixation de l'ACh au récepteur, de la cinétique des canaux et de facteurs membranaires.

La choline issue de l'hydrolyse de l'ACh est pour la plupart recaptée par la terminaison nerveuse pré-synaptique grâce à des processus de transport actif situés dans sa membrane. Elle est ensuite utilisée pour la resynthèse d'ACh grâce à une réaction catalysée par la choline-acetyl-transferase (CHAT).

L'inactivation de l'acétylcholine par l'AChE est un processus rapide et efficace qui permet d'éviter une stimulation excessive de la fibre musculaire.

### **3. Contraction musculaire**

La contraction d'une fibre musculaire n'est pas un phénomène instantané : une stimulation brève conduira à une excitation de très faible intensité. La contraction musculaire ne pourra être le fait que d'une stimulation prolongée ou, le plus souvent, d'une succession de brèves stimulations rapprochées, notion que l'on a nommée « la sommation temporelle » d'une fibre musculaire, parfois appelée le « téтанos physiologique » (**Bert, 2017**).

#### **3.1. Élément constitutif intervenant dans la contraction**

La contracture musculaire est liée à la fatigue d'un muscle contraint de maintenir pendant longtemps une tension, ou de répéter cette contraction un nombre trop important de fois. Elle est considérée comme un mécanisme protecteur grâce auquel l'endommagement d'une articulation est évité ou réduit du fait de la douleur (**Roll, 1998**).

La contraction musculaire dans la jonction neuromusculaire est déclenchée par la libération de calcium ( $Ca^{2+}$ ) dans la fibre musculaire en réponse à l'activation des récepteurs de l'acétylcholine (RACH) par l'acétylcholine libérée par la terminaison axonale. Le calcium libéré se lie alors à une protéine régulatrice appelée troponine, qui est située sur la molécule d'actine, un élément constitutif des filaments minces dans les sarcomères musculaires (fig.25) (**Rigal, 2002**).

Plusieurs éléments vont favoriser la contraction : les tubules T, récepteurs d'une protéine sensible à la variation de voltage résultant du potentiel d'action musculaire et le réticulum sarcoplasmique, compartiment intracellulaire spécialisé dans le stockage et la libération du calcium. Ce dernier, libéré, permet l'activation de la myosine et de l'actine qui, glissant l'une sur l'autre, entraînent la contraction du muscle (Bert, 2017).

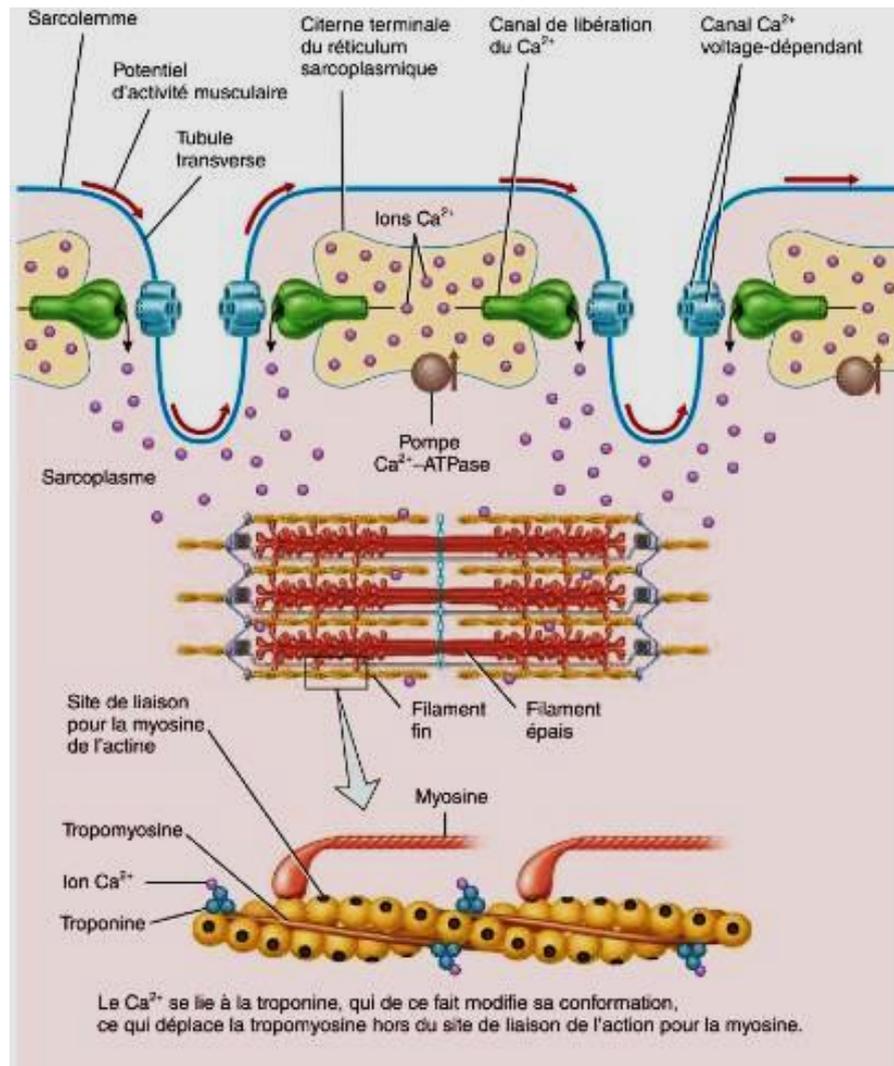


Figure 25 : Mécanisme de la contraction musculaire (Tortora et Derrickson, 2018).

### 3.2. Physiologie de la contraction

Pendant la contraction ou le relâchement musculaire, la longueur des constituants protéiques des myofibrilles (filaments fins d'actine ou épais de myosine) reste constante. En

revanche la longueur des sarcomères varie tous dépend des glissements des filaments d'actine dans le réseau des filaments de myosine (**Fuglevand et al., 1993**).

Selon **Richard et Orsal (2007)**, plusieurs étapes clés interviennent lorsque le sarcome parcouru par un potentiel d'action est polarisé et que son raccourcissement se produit (fig.26).

- L'activation de la fibre musculaire s'effectue lorsqu'un influx nerveux atteint la terminaison axonale, l'acétylcholine est libérée dans la fente synaptique et se lie aux récepteurs situés sur la membrane de la fibre musculaire. Cette liaison provoque une dépolarisation de la membrane et l'ouverture de canaux ioniques qui permettent l'entrée de calcium dans la fibre musculaire.
- L'entrée de calcium dans la fibre musculaire provoque la libération de calcium à partir des réserves intracellulaires de la fibre musculaire, principalement du réticulum sarcoplasmique. La libération de calcium dans le cytosol de la fibre musculaire déclenche la contraction musculaire.
- Le calcium libéré se lie à la troponine, une protéine régulatrice située sur la molécule d'actine. Ce processus permet à la tête de la myosine de se lier à l'actine, formant ainsi le complexe actomyosine.
- L'hydrolyse de l'ATP dans la tête de la myosine provoque un changement de conformation qui entraîne un glissement des filaments actine et myosine l'un par rapport à l'autre. Ce glissement provoque une contraction musculaire en raccourcissant la distance entre les filaments minces et épais des sarcomères.
- La relaxation musculaire se produit lorsque l'influx nerveux cesse et que la libération de calcium est interrompue. Le calcium est ensuite pompé hors du cytosol de la fibre musculaire, ce qui permet à la troponine de se délier de l'actine et de rétablir le blocage des sites de liaison de la myosine. Cette relaxation musculaire est également favorisée par l'action de l'ATPase, une enzyme qui catalyse l'hydrolyse de l'ATP pour libérer de l'énergie et permettre la dissociation de la tête de la myosine de l'actine.

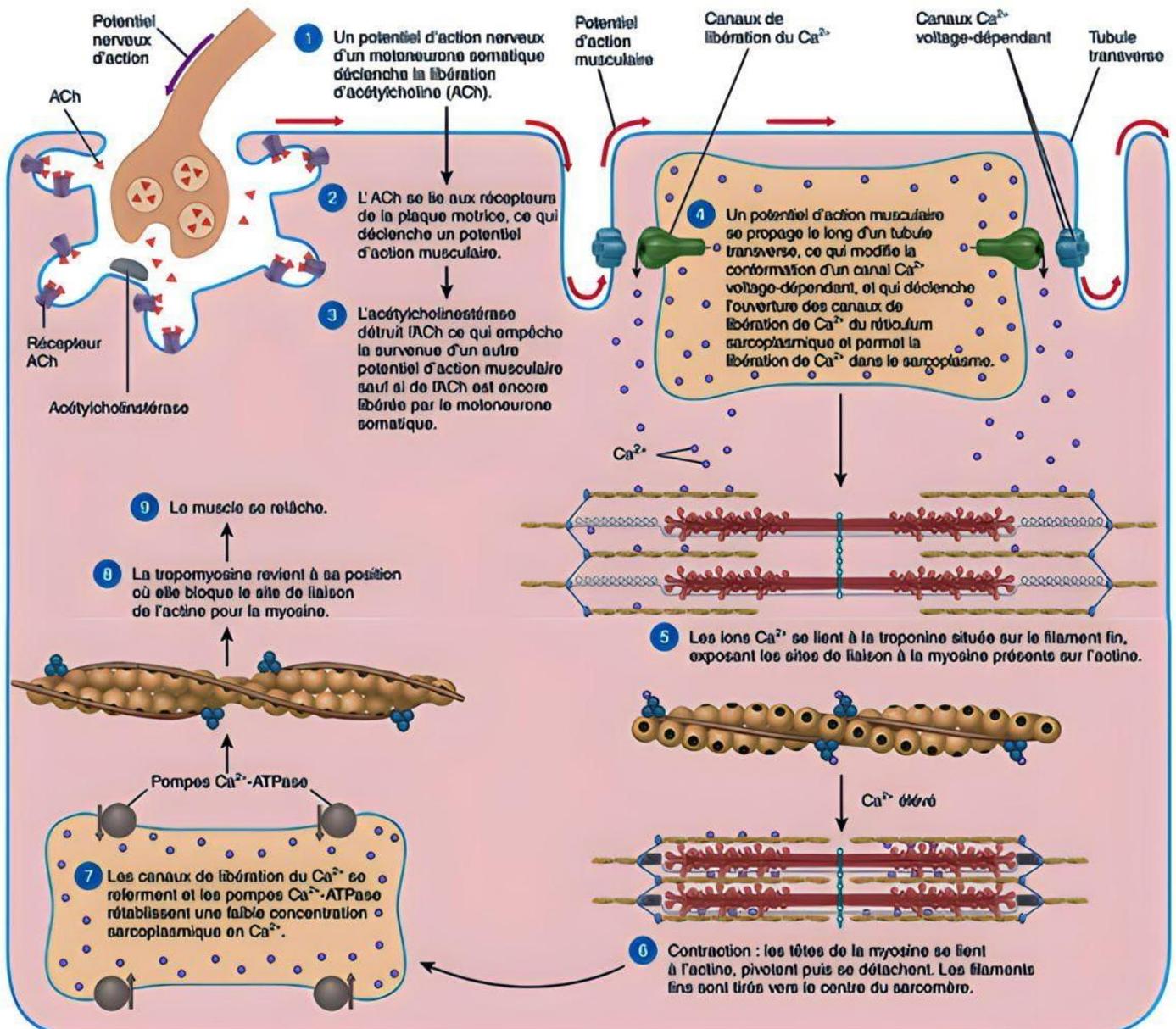
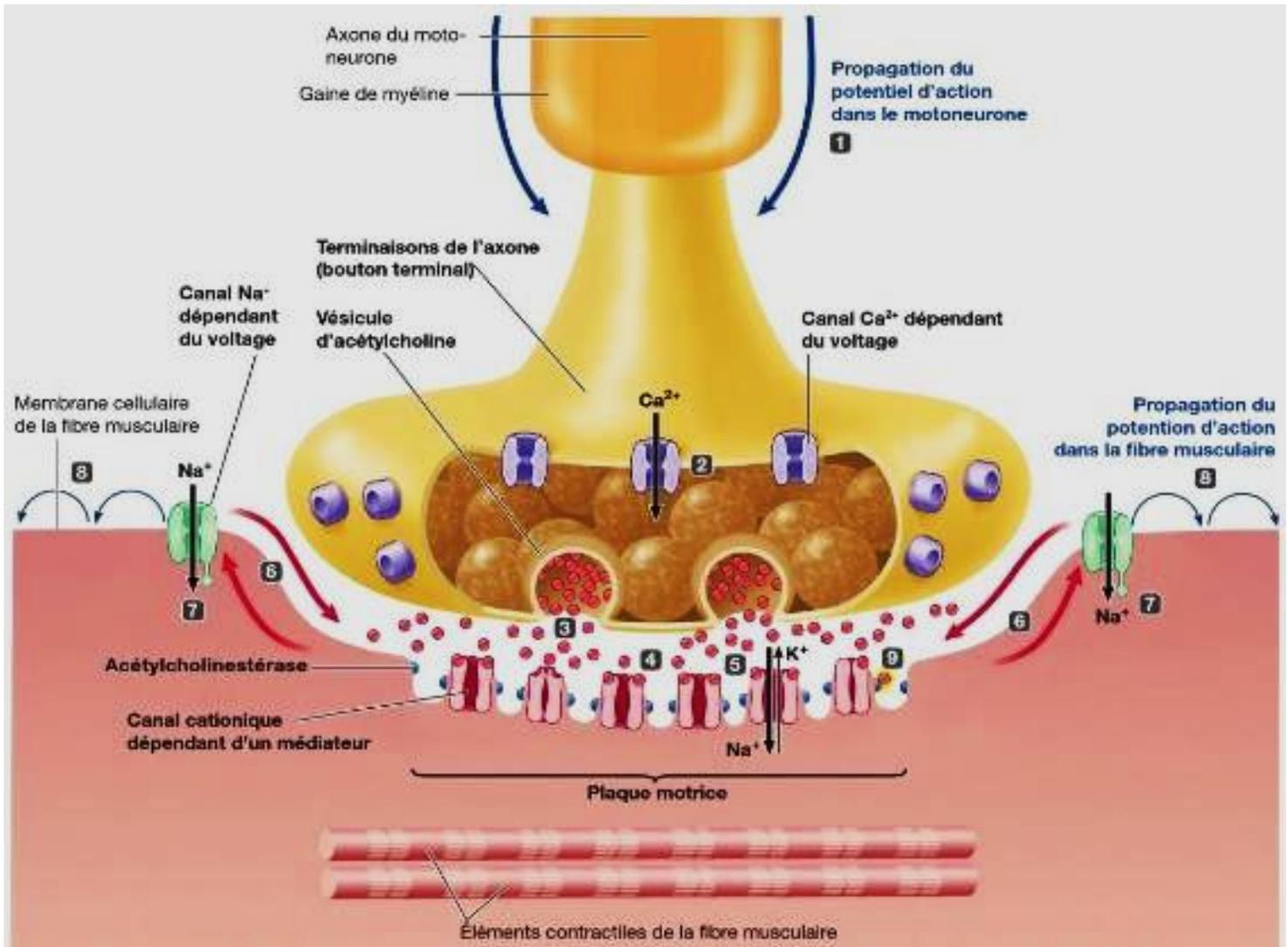


Figure 26 : Résumé des évènements qui surviennent au cours de la contraction et de la relaxation d'une fibre musculaire squelettique (Tortora et Derrickson, 2018).

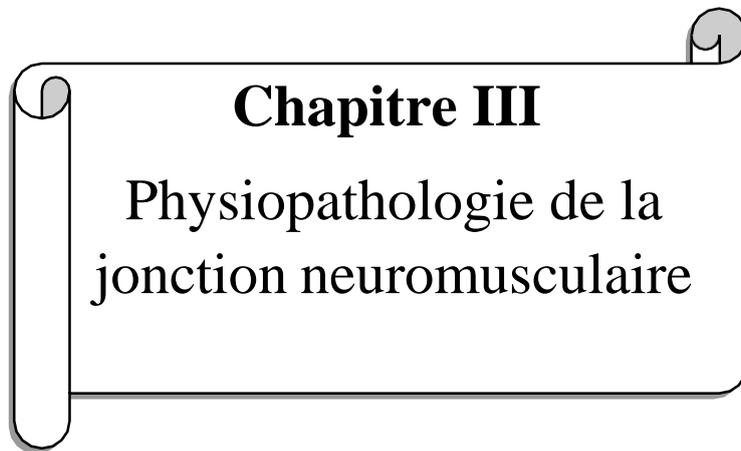
Le fonctionnement de la jonction neuromusculaire implique plusieurs étapes clés de la physiologie qui permettent la transmission efficace des signaux nerveux aux muscles. La figure 27 résume ces principales étapes.



- 1 Le potentiel d'action du motoneurone atteint la terminaison axonale (bouton terminal).
- 2 Dans le bouton terminal, le potentiel d'action déclenche l'ouverture de canaux  $Ca^{2+}$  dépendant du voltage et l'entrée consécutive de  $Ca^{2+}$  dans le bouton terminal.
- 3  $Ca^{2+}$  déclenche la libération par exocytose d'acétylcholine par un certain nombre de vésicules
- 4 L'acétylcholine diffuse dans l'espace séparant les cellules nerveuses et musculaires et se lie à ses récepteurs spécifiques de la plaque motrice de la membrane cellulaire de la cellule musculaire
- 5 Cette liaison entraîne l'ouverture de canaux cationiques ce qui cause l'entrée relativement importante de  $Na^+$  dans la cellule musculaire et une moindre sortie de  $K^+$ .

- 6 La conséquence est un potentiel de plaque. Des courants locaux naissent entre la plaque motrice dépolarisée et la membrane contiguë.
- 7 Ce courant local cause l'ouverture de canaux  $Na^+$  dépendant du voltage dans la membrane contiguë.
- 8 L'entrée résultante de  $Na^+$  abaisse le potentiel jusqu'au seuil d'où la naissance d'un potentiel d'action qui se propage à toute la fibre musculaire.
- 9 L'acétylcholine est ensuite détruite par l'acétylcholinestérase, un enzyme de la membrane de la plaque motrice, ce qui cause la fin de la réponse de la cellule musculaire.

Figure 27 : Etapes du fonctionnement et physiologie de la jonction neuromusculaire (Sherwood, 2015).



**Chapitre III**  
Physiopathologie de la  
jonction neuromusculaire

La jonction neuromusculaire est un site de communication fonctionnelle entre les neurones moteurs et les fibres musculaires squelettiques. Cette connexion complexe et hautement spécialisée permet la transmission de l'influx nerveux et l'activation de la contraction musculaire. La physiopathologie de la jonction neuromusculaire comprend l'étude des perturbations de cette communication, qu'elles soient d'origine génétique, auto-immune ou pharmacologique. Les troubles de la jonction neuromusculaire peuvent entraîner des maladies neuromusculaires telles que la myasthénie grave, le syndrome de Lambert-Eaton et d'autres pathologies. La compréhension de la physiopathologie de la jonction neuromusculaire est cruciale pour le développement de traitements efficaces de ces maladies et pour améliorer la qualité de vie des patients (Shanan, 2015).

## 1. Myasthénie grave

### 1.1. Historique

L'origine de la myasthénie grave reste floue, des recherches se font quant aux raisons qui entraînent un dérèglement des défenses immunitaires. Dans certains cas, la maladie peut se révéler après un traumatisme psychologique ou physique, des modifications hormonales chez la femme (puberté, grossesse, post-partum), lors d'une infection, d'une vaccination, d'une anesthésie, d'une intervention chirurgicale ou après administration de substance bloquant la conduction neuromusculaire (Goulon *et al.*, 1992).

La myasthénie auto-immune (MAI) est de loin la plus fréquente de ces entités. Si les premiers cas décrits compatibles avec le diagnostic de myasthénie remontent au 17<sup>ème</sup> siècle, l'hypothèse d'une attaque auto-immune émise à la fin des années 1950 puis l'identification des récepteurs à l'acétylcholine (RAch) comme antigène cible ouvriront la voie aux traitements immuno-modulateurs tels que la corticothérapie et les échanges plasmatiques dans les années 1970, puis les immunoglobulines intraveineuses dans la décennie suivante. Dans les 15 dernières années, 70 essais cliniques ont été conduits. De nouveaux sous-groupes de patients ont été caractérisés avec la découverte d'autres antigènes cibles de la JNM (Nguyen *et al.*, 2019).

En 1672, Thomas Willis a décrit plusieurs cas de paralysies fluctuantes chez des femmes, qu'il a appelé "paralysis spuria non habitualis" (Svahn *et al.*, 2018).

Selon Oosterhuis, la première observation significative de la maladie a été faite par Hérard, médecin de l'hôpital Lariboisière, en 1868. Hérard a décrit le cas d'une femme

souffrante de troubles intermittents de la phonation, de la déglutition, de l'oculomotricité et de la motricité des membres, qui ont été exacerbés par les règles et les émotions. Malheureusement, la patiente est décédée d'insuffisance respiratoire aiguë.

L'observation de Hérard précède donc celles d'Erb et de Goldflam. Erb a fait sa propre observation en 1879, tandis que Goldflam l'a fait en 1893. Les deux médecins ont également noté la fluctuation des symptômes, l'implication sélective des muscles oculaires et l'aggravation des symptômes tout au long de la journée.

Jolly a réalisé deux avancées importantes en 1895 dans l'étude de la myasthénie grave. Tout d'abord, il a proposé l'appellation "Myasthénia gravis pseudo-paralytica". Ensuite, il a démontré l'épuisement de la contraction musculaire sous l'effet de stimulations électriques répétitives. Jolly a également remarqué des similitudes entre cette maladie et l'intoxication par le curare, et a proposé l'utilisation d'anticholinestérases pour traiter cette affection. Plus tard, en 1901, Laquer et Weigert ont observé l'association entre la myasthénie et les tumeurs du thymus (**Bensafi, 2015**).

En 1905, Buzzard a découvert lors de l'autopsie d'un patient atteint de myasthénie grave la présence de lymphorragies dans les muscles ainsi qu'une hyperplasie lymphoïde du thymus.

L'histoire de la myasthénie est également marquée par la découverte de l'action de molécules de synthèse sur la fatigabilité musculaire. En 1934, une neurologue anglaise, Mary Walker, avertie de l'action favorable de la néostigmine sur la transmission neuromusculaire qu'elle administra en injection à une patiente dont la ptose de paupières fermait pratiquement les yeux. Dans les secondes qui suivirent, celle-ci ouvrit les yeux (**Fardeau, 2005**).

En 1939, Blalock et ses collègues ont signalé que la thymectomie avait un effet bénéfique sur une jeune patiente atteinte de myasthénie grave et présentant une tumeur thymique. Jusqu'au milieu du XX<sup>ème</sup> siècle, les recherches sur la myasthénie grave ne portaient que sur de petites séries de cas.

À partir de 1954, la mise en place de la respiration artificielle par voie endotrachéale dans le traitement des formes respiratoires de la poliomyélite a été utilisée pour traiter les patients atteints de myasthénie grave avec une paralysie des muscles respiratoires.

En 1960, le concept de maladie auto-immune a été avancé indépendamment par deux groupes de chercheurs : Simpson et Nastuk ainsi que leurs collaborateurs. De manière

astucieuse, Simpson a suggéré, sans preuve concrète, que des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine pouvaient bloquer la transmission neuromusculaire (**Pers et al., 2015**).

En 1971, Engel et ses collaborateurs ont pu décrire, à l'aide du microscope électronique, l'élargissement de la fente inter-synaptique, l'effacement des replis de la membrane post-synaptique ainsi que le dépôt d'IgG et de complément sur celle-ci, grâce à la technique d'immunoperoxydase.

En 1973, Fambrough et son équipe ont quant à eux démontré une diminution du nombre de RACH à la jonction neuromusculaire des patients atteints de myasthénie.

En 1975, Tokya et ses collègues ont démontré que la maladie pouvait être transmise à des animaux par l'injection d'immunoglobulines purifiées de patients atteints de myasthénie.

En 1976, Albuquerque et ses collègues ont observé une diminution de la sensibilité de la membrane post-synaptique à l'acétylcholine appliquée directement. Au même moment, Lindstrom a développé une méthode de dosage radio-immunologique pour détecter les anticorps anti-récepteur nicotinique de l'acétylcholine (RACH).

En 1990, Aarli a identifié le titin ou connectine comme l'antigène cible de ces anticorps, une protéine géante présente dans les myofibrilles du muscle squelettique.

En 2001, un nouvel auto-anticorps anti-Musk (anticorps anti-kinase tyrosine spécifique du muscle) a été découvert chez 40 % des patients atteints de myasthénie qui ne présentaient pas d'anticorps anti-RACH (**Hoch et al., 2001**).

## **1.2. Définition**

La myasthénie est une pathologie neuromusculaire auto-immune liée à un défaut de transmission de l'influx nerveux entre le nerf moteur et le muscle strié (**Crépin, 2008**).

Elle est causée par des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (appelés Ac anti-RACH), qui bloquent la jonction entre les nerfs et les muscles. Cela empêche l'acétylcholine d'exercer son effet excitateur normal, ce qui entraîne une faiblesse variable dans les muscles squelettiques et une fatigue excessive (**Gilhus et Verschuuren, 2015**).

**Dunand et al. (2007)** rapportent que la MG est pléomorphe, elle se caractérise par :

- Une fatigabilité ;
- Une faiblesse musculaire d'une partie ou de la totalité des muscles volontaires ;
- L'absence d'autres déficits neurologiques ;

- Une amélioration des symptômes par les médicaments anticholinestérasiques.

### **1.3. Epidémiologie**

La myasthénie est l'affection la plus fréquente de la jonction neuromusculaire mais reste relativement rare (**El Midaoui et al., 2010**). Malgré tout, depuis le début des années 2000, les maladies rares font l'objet d'une politique de santé publique commune, essentiellement dans le domaine de la recherche, mais aussi celui de la prise en charge des malades, leur information et celles des professionnels de santé.

Les dernières statistiques suggèrent que la prévalence de cette pathologie est en augmentation. Cette tendance peut être expliquée par une meilleure approche diagnostique, une prise en charge adéquate de la maladie et l'allongement de l'espérance de vie. Bien que cette maladie puisse apparaître à tout âge, elle est généralement considérée comme une maladie de l'adulte jeune, touchant cinq fois plus de femmes que d'hommes. Cependant, il existe deux pics de fréquence : le premier se situe entre 20 et 40 ans, où les femmes sont plus souvent touchées, tandis que le second se situe après 50 ans, où les hommes sont plus souvent affectés (**Grob et al., 2008**).

Grâce aux améliorations des traitements et de la détection des cas moins graves, la mortalité a considérablement baissé. Actuellement, le taux de mortalité global est d'environ 2%, tandis que le taux atteint environ 5% en cas de crise myasthénique (**Yan et al., 2018**).

### **1.4. Clinique**

La majorité des patients présentent des signes cliniques caractéristiques. La faiblesse oculaire est le symptôme initial le plus courant de cette maladie, affectant finalement plus de 85% des patients atteints de myasthénie au fil de l'évolution de la maladie. Dans environ 17% des cas, cette fatigabilité ne se limite qu'aux muscles oculaires, ce qui est appelé myasthénie oculaire pure. Cependant, dans tous les autres cas, les symptômes ont tendance à se généraliser progressivement à d'autres muscles, généralement dans les deux premières années de la maladie.

En général, la maladie progresse et peut s'aggraver parfois par des poussées, conduisant à une faiblesse musculaire généralisée dans les trois premières années (**Meriglioli et Sanders, 2009**). Des périodes de rémission, qui peuvent durer plusieurs années, peuvent également se produire au cours de la maladie, se traduisant par une atténuation ou une disparition des symptômes. Dans certains cas, ces rémissions peuvent être permanentes. La

plupart des patients, sous traitement, connaissent une atténuation voire une disparition des symptômes, leur permettant de mener une vie presque normale. Toutefois, ces périodes de rémission peuvent être interrompues par des phases d'aggravation de la maladie, pouvant même conduire à une crise myasthénique (**Stetefeld et Schroeter, 2018**).

La crise myasthénique se caractérise par une détérioration rapide de la faiblesse musculaire bulbaire et/ou des muscles respiratoires sur quelques jours, ce qui limite progressivement la parole, la déglutition, la toux et la respiration. Ces symptômes peuvent évoluer vers une insuffisance respiratoire aiguë, entraînant une obstruction des voies respiratoires. Par conséquent, une prise en charge urgente en milieu de réanimation est nécessaire (**Roper et al., 2017**).

**Duvaldestin et al. (2014)** numérisent les paralyses cliniques de la myasthénie grave, elles peuvent inclure :

- Ptosis : qui est une chute de la paupière supérieure, qui peut affecter un ou les deux yeux, et qui peut être plus prononcée lorsque la personne est fatiguée.
- Diplopie : qui est une vision double, qui peut survenir lorsque les muscles des yeux ne fonctionnent pas correctement.
- Dysarthrie : qui est une difficulté à parler clairement, souvent due à une faiblesse des muscles de la bouche et de la gorge.
- Dysphagie : qui est une difficulté à avaler, qui peut être causée par une faiblesse des muscles impliqués dans la déglutition.
- Faiblesse musculaire généralisée : qui peut affecter divers groupes musculaires, tels que les bras, les jambes, le cou et le dos, et peut être plus prononcée après une activité prolongée.

#### **1.4.1. Différentes formes cliniques**

Des différences dans la présentation clinique, l'âge du début de la maladie, le profil des auto-anticorps et la présence ou l'absence de pathologie thymique permettent d'identifier plusieurs sous-classes de myasthénie, elle sont présentées dans le tableau suivant :

**Tableau I : Classification clinique correspondant à la «Myasthenia gravis foundation of America» (Jaretzki et *al.*, 2000).**

<b>Classe I</b>	Faiblesse de tout muscle de l'oeil, faiblesse de la fermeture des paupières, la force musculaire est par ailleurs normale.
<b>Classe II</b>	Des muscles extra-oculaires sont légèrement atteints, atteinte de tout degré de sévérité des muscles oculaires possible.
IIa	Atteinte principalement des muscles axiaux ou des extrémités ou de ces deux groupes, atteinte moins importante de la musculature oro-pharyngée possible
IIb	Atteinte principalement de la musculature oro-pharyngée ou de la musculature respiratoire ou des deux, atteinte moins importante ou égale des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux possible.
<b>Classe III</b>	Faiblesse moyennement sévère de muscles autres que les muscles oculaires, possible atteinte de tout degré de sévérité des muscles oculaires.
IIIa	Atteinte principalement des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux, avec atteinte moins grave possible de la musculature oro-pharyngée.
IIIb	Atteinte prédominante de la musculature oro-pharyngée ou des muscles respiratoires ou des deux, avec atteinte moins sévère ou égale possible de la musculature des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux.
<b>Classe IV</b>	Faiblesse importante de muscles autres qu'oculaires, avec atteinte possible de tout degré de sévérité des muscles de l'œil.
Iva	Atteinte prédominante des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux, avec atteinte moins sévère de la musculature oro-pharyngée possible.
IVb	Atteinte prédominante de la musculature oro-pharyngée ou des muscles respiratoires ou des deux, avec atteinte possible moins sévère ou d'importance égale des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux.
<b>Classe V</b>	Définie par l'intubation avec ou sans ventilation mécanique, à l'exception d'une telle mesure dans le cadre d'une prise en charge post-opératoire de routine. Une sonde gastrique sans intubation rentre dans le cadre de la classe IVb.

#### 1.4.1.1. Myasthénie néo-natale

La myasthénie néonatale est retrouvée dans 10 à 20 % des cas dans la littérature. Les symptômes se développent dans les 24 premières heures de vie par des troubles de la succion et de la déglutition, des cris faibles ou une détresse respiratoire. Elle est due au passage transplacentaire des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine, dont la présence chez l'enfant

peut aller au-delà de 3 semaines. La raison pour laquelle certains enfants développent une myasthénie néonatale et d'autres pas n'est pas très claire (**Benachi et al., 2022**).

Il est important de reconnaître et de traiter ce syndrome d'autant plus qu'il est réversible en quelques semaines. Il serait souhaitable aussi d'en prévoir la survenue : malheureusement ni la sévérité de la myasthénie de la mère ni le taux des anticorps anti- RACH maternels ne permettent cette prédiction. En revanche un rapport élevé du taux des anticorps anti-RACH fœtaux / taux des anticorps anti-RACH adultes est un marqueur du risque de myasthénie néonatale (**Masson et al., 2001**).

#### **1.4.1.2. Myasthénie juvénile**

Myasthénie juvénile regroupe les MGAI débutant entre la naissance et 19 ans. Il est classique de différencier ces myasthénies juvéniles (MGJ) selon leur symptomatologie en forme oculaire pure ou généralisée et selon l'âge de début, avant ou après 12 ans. Il est habituel de les classer en cinq stades, comme chez l'adulte, en fonction de leur gravité. Les MGJ sont des maladies auto-immunes liées à la présence d'Ac. Il s'agit généralement d'Ac A- RACH. La présence d'Ac anti-MuSK est plus rare à cet âge et s'observe dans les formes les plus sévères. Du reste, la fréquence des atteintes des muscles faciaux et bulbaires serait plus élevée en cas de présence d'Ac anti-MuSK que d'Ac A-RACH (**Andrée et Berrod, 2018**).

#### **1.4.1.3. Myasthénie chez l'adulte**

La Myasthénie chez l'adulte débute avant l'âge de 40 ans avec une nette prédominance féminine. La majorité de ces patients présentent des anticorps anti-récepteurs d'acétylcholine et des anomalies thymiques (hyperplasie thymique ou thymome) (**El Midaoui et al., 2010**). Il existe plusieurs formes de myasthénie chez l'adulte dont la plus rapportée est la myasthénie oculaire (fig.28)

Selon **Collègue des Enseignants de Neurologie (2022)** Chez 10 à 15% des patients, l'atteinte reste localisée aux muscles oculaires après 2 ans, et l'on parle alors de myasthénie oculaire, même si dans de rares cas une généralisation peut survenir plus tardivement.

Il faut distinguer la myasthenie oculaire des symptômes oculaires qui sont très fréquents au début de la maladie (50 % des cas) et le plus souvent suivis d'une généralisation. On ne peut donc pas poser le diagnostic de myasthenie oculaire avant un recul de 2 ans après les premiers signes.

La même source rajoute que les caractéristiques de la myasthénie oculaire sont les suivantes :

- Prédominance masculine

- Survenue le plus souvent après 40 ans
- Rareté du thymome
- Fréquente absence de bloc neuromusculaire (car recherché sur des couples nerfs-muscles extraoculaires)
- Anticorps anti-RACh absents dans la moitié des cas.
- Mauvaise réponse au traitement anticholinesterasique



**Figure 28** :L'IRM en coupes axiales objective l'augmentation de la longueur axiale bilatérale et la déviation en convergence de l'oeil gauche (c), en coupe coronale le déplacement du droit latéral gauche vers le bas et du droit supérieur gauche vers le dedans (d). L'intervention, du côté gauche, a consisté en une suture de la moitié supérieure du droit latéral avec la moitié latérale du droit supérieur, associée à un recul de 9 mm du droit médial. Le résultat postopératoire est satisfaisant (e), avec petite inversion de l'angle horizontal, persistance d'une hypotropie minime, et amélioration notable de la mobilité oculaire (Andrée et Berrod, 2018).

**Améri (1997)**, définit les différentes myasthénies généralisées :

- Myasthénie généralisée peu intense avec signes oculaires : La myasthénie grave généralisée légère se caractérise par une faiblesse musculaire qui affecte plusieurs zones du corps, telles que les yeux, le visage, la gorge et les membres.

- Myasthénie généralisée de gravité moyenne : avec atteinte modérée des muscles bulbares et atteinte oculomotrice.
- Myasthénie aiguë, sévère, avec complications dues à la gravité de l'atteinte des muscles bulbares et respiratoires, nécessitant une trachéotomie.
- Myasthénie grave, tardive, c'est souvent le terme évolutif dans les 2 ans, d'une myasthénie classée dans les autres groupes.

#### 1.4.1.4. Myasthénie des sujets âgés

La myasthénie du sujet âgé, autrefois décrite comme exceptionnelle, représente environ 20 à 30 % de toutes les myasthénies (**Hervy, 2004**). La prévalence accrue de la myasthénie chez les personnes âgées peut être expliquée par deux facteurs : d'une part, une fréquence plus élevée d'involution thymique, et d'autre part, un risque opératoire plus élevé (**El Midaoui et al., 2010**).

### 1.5. Facteurs déclenchant

Le stress émotionnel ou physique est l'un des facteurs qui peuvent prévenir une myasthénie. Le stress peut affaiblir le système immunitaire, ce qui peut entraîner une exacerbation des symptômes de la myasthénie.

Certaines infections virales peuvent également favoriser ou aggraver la myasthénie. Les infections respiratoires ou gastro-intestinales sont les plus courantes. Ces infections peuvent provoquer une inflammation et une activation du système immunitaire, ce qui peut aggraver les symptômes de la myasthénie (**Mondor, 1992**).

Certains médicaments peuvent déclencher une crise myasthénique : tous les produits de l'anesthésie générale, hypnotiques et curares surtout. Aminoglycosides, colistine, cyclines injectables, quinidines, bêta- bloquants, triméthadione (psychotrope), magnésium. (**Bonnet, 2012**). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les médicaments utilisés pour traiter la haute pression sanguine peuvent affecter la transmission neuromusculaire et aggraver les symptômes de la myasthénie.

Enfin, l'exposition à des toxines peut également favoriser ou aggraver la myasthénie. Les toxines telles que le plomb, le mercure et l'arsenic peuvent affecter le système immunitaire et aggraver les symptômes de la myasthénie.

Il est important de noter que chaque cas de myasthénie est unique et que les facteurs qui déclenchent ou aggravent la maladie peuvent varier d'une personne à l'autre.

### 1.6. Physiopathologie

Les maladies auto-immunes résultant lorsque le système immunitaire perd sa capacité à tolérer les composants du corps, conduisent à la destruction de ces éléments par erreur. Cette tolérance est généralement établie dans les organes lymphoïdes chargés, à savoir la moelle osseuse et le thymus. Les patients atteints de myasthénie présentent souvent des anomalies dans le fonctionnement de leur thymus (**Juel et Massey, 2007**).

La découverte de l'alpha-bungarotoxine pour le marquage des AChRs a permis de conclure que la MG est une maladie de la membrane post-synaptique et que la grandeur du potentiel miniature de la plaque terminale est en corrélation avec le nombre d'AChRs (**Buettner, 2003**).

La myasthénie auto-immune est liée à un bloc post-synaptique, secondaire à la présence d'auto-anticorps qui altèrent le fonctionnement de la membrane post-synaptique. Il s'agit dans la majorité des cas d'anticorps anti-RACH (dont la présence accélère la dégradation des RACH et aboutit à une lyse de la membrane post-synaptique). Dans moins de 5 % des cas, il s'agit d'anticorps anti-MuSK dirigés contre une kinase, membre du récepteur à l'agrine post-synaptique et impliqué dans la régulation des RACH (**Tranchant et Azulay, 2012**).

En effet, on estime que 50 à 65% des patients présentent une hyperplasie thymique et 10 à 25% un thymome (**Besnier, 2010**). Le premier type d'anomalie affecte principalement des femmes âgées de moins de 40 ans, avec un pic d'incidence correspondant à cette tranche d'âge. Les tumeurs thymiques, quant à elles, touchent généralement une population plus âgée, avec un deuxième pic d'incidence observé. La glande thymique contient des cellules qui expriment des RACH, qui sont des auto-antigènes responsables de la production d'autoanticorps par des lymphocytes B préalablement activés par des lymphocytes T autoréactifs (**Mekrani et Brignol, 2006**).

Il convient de souligner que cette maladie affecte exclusivement les muscles squelettiques et n'affecte pas les muscles dits « involontaires » tels que ceux du cœur, de l'intestin, des vaisseaux sanguins, du système urogénital, qui font partie du système nerveux autonome et non du système nerveux somatique (**Herson et Tranchant, 2009**). Les récepteurs cholinergiques présents dans ces muscles ont une « antigénicité » différente de ceux présents dans les muscles striés, ce qui les rend non ciblés par les auto-anticorps produits. Ces récepteurs sont connus sous le nom de récepteurs muscariniques. En ce qui concerne les récepteurs nicotiques situés dans les ganglions du système nerveux autonome, leur composition protéique diffère de celle des récepteurs musculaires.

### 1.7. Pathogénie

Les pathologies de la jonction neuromusculaire (JNM) se caractérisent par une faiblesse de la musculature striée, focalisée ou généralisée, le plus souvent fluctuante. Leur étiologie peut être génétique (syndromes myasthéniques congénitaux), toxique (curares, botulisme) ou liée à des auto-anticorps (myasthénie auto-immune et néonatale, syndrome de Lambert-Eaton).

Dans la plupart des cas, la cause de la production d'anticorps contre les RACH reste inconnue. Cependant, dans environ 15% des cas, la maladie est associée à une tumeur thymique (thymome) qui est présente dans le thymus, un organe situé dans la partie supérieure de la poitrine qui joue un rôle important dans le système immunitaire. On pense que le thymome peut produire des cellules immunitaires anormales qui déclenchent la production d'anticorps contre les RACH (**Rheims et Gonthier, 2012**).

Le thymus est un organe impliqué dans le développement et la maturation des cellules immunitaires, en particulier les lymphocytes T. Dans la myasthénie grave, on observe souvent des anomalies du thymus, telles qu'une hyperplasie thymique (une augmentation de la taille du thymus) ou une tumeur thymique appelée thymome. On estime que jusqu'à 75 % des patients atteints de myasthénie grave présentent une hyperplasie thymique, et jusqu'à 15 % présentent un thymome. L'hyperplasie thymique est souvent associée à la présence d'anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine (RACH), qui sont impliqués dans la transmission de l'influx nerveux aux muscles (**Wakkach, 1998**).

Le rôle exact du thymus dans la pathogenèse de la myasthénie grave n'est pas encore clair, mais on pense que le thymus joue un rôle dans la production d'auto-anticorps contre les RACH. Il est possible que le thymus produise des lymphocytes T autoréactifs qui déclenchent la production d'auto-anticorps dirigés contre les RACH. L'ablation chirurgicale du thymus (thymectomie) peut être proposée comme traitement chez les patients atteints de myasthénie grave avec hyperplasie thymique ou thymome. La thymectomie peut améliorer les symptômes de la myasthénie grave chez certains patients, suggérant que le thymus joue un rôle dans la pathogenèse de la maladie. Cependant, il est important de noter que la thymectomie n'est pas efficace chez tous les patients atteints de myasthénie grave et que d'autres mécanismes immunitaires peuvent également contribuer à la pathogenèse de la maladie (**Goulon et al., 1992**).

La myasthénie grave et l'hyperthyroïdie sont deux maladies distinctes qui peuvent cependant parfois coexister chez un même patient.

L'hyperthyroïdie est une maladie caractérisée par une production excessive d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde (**Nguyen, 2018**). Les symptômes de l'hyperthyroïdie peuvent inclure une perte de poids, une augmentation de l'appétit, des tremblements, une accélération du rythme cardiaque, une transpiration excessive, de la fatigue et une faiblesse musculaire qui est également un symptôme de la myasthénie grave, mais elle est due à une atteinte auto-immune des récepteurs de l'acétylcholine situés sur la membrane des cellules musculaires. Bien que les deux maladies aient des symptômes similaires, leur mécanisme et leur traitement diffèrent.

Il est possible que la myasthénie grave et l'hyperthyroïdie coexistent chez certains patients, mais il n'y a pas de lien connu entre les deux maladies. Cependant, certains traitements de l'hyperthyroïdie, tels que les médicaments antithyroïdiens, peuvent affecter la fonction musculaire et aggraver les symptômes de la myasthénie grave. Il est donc important que les médecins qui traitent des patients atteints des deux maladies travaillent en étroite collaboration pour élaborer un plan de traitement approprié (**Lévi et Rothschild, 1908**).

### 1.8. Myasthénie et génétique

La myasthénie n'est pas une maladie héréditaire, cependant, la présence simultanées d'allèles particuliers de plusieurs gènes impliqués dans la réponse immunitaire semble favoriser l'apparition de la maladie (**Pallot et al., 2022**).

L'un de ces gènes impliqués est le gène HLA (Human Leukocyte Antigen), qui code pour les antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité. Les variants génétiques du gène HLA ont été associés à un risque accru de développer la MG chez certains groupes de population. Les variants HLA DR3 et DR4, par exemple, ont été associés à un risque accru de développer la MG chez les patients caucasiens. De plus, des études ont également identifié des variants génétiques dans d'autres gènes liés à la fonction du système immunitaire et des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (ACh), tels que les gènes du récepteur nicotinique de l'ACh, le gène PTPN22 et le gène CTLA4 (**Mader, 2010**).

En résumé, bien que la génétique ne soit pas la seule cause de la myasthénie grave, des variants génétiques dans plusieurs gènes ont été associés à un risque accru de développer la

maladie. Il est probable que ces gènes interagissent avec des facteurs environnementaux pour déclencher la maladie chez les personnes ayant une prédisposition génétique.

## **2. Syndrome myasthénie forme de LAMBERT-EATON**

### **2.1. Définition**

Le syndrome de Lambert-Eaton est une maladie auto-immune rare qui affecte le système nerveux et provoque une faiblesse musculaire, en particulier au niveau des membres inférieurs. La maladie est causée par des anticorps qui attaquent les canaux calciques présents sur les cellules nerveuses, ce qui entraîne une diminution de la libération d'acétylcholine, un neurotransmetteur nécessaire pour la contraction musculaire (**Laterre, 2008**).

### **2.2. Physiopathologie et Épidémiologie**

Caractérisé par des myalgies, avec fatigabilité musculaire associée à un ptosis, sécheresse des muqueuses buccale et conjonctivales ; il est associé à des maladies auto-immunes ou des cancers (dans 70% des cas masculins et 30% des cas féminins) surtout des cancers pulmonaires à petites cellules. Des anticorps anti-Hu sont présents à titres élevés simultanément dans 44% des cas. Le mécanisme pathogénique repose sur une défaillance de la libération présynaptique de l'acétylcholine par l'intervention d'anticorps sériques anti- canaux calciques (**Eyquem et Montagnie, 2000**).

Le mécanisme physiopathologique repose sur l'inhibition pré-synaptique par des anticorps de la libération d'acétylcholine contrôlée par les canaux calciques. Il se manifeste par une asthénie importante liée à une fatigabilité musculaire associée à des myalgies et des troubles neurovégétatifs tels que la sécheresse buccale ; On le rencontre essentiellement chez les patients porteurs de cancer à petites cellules du poumon (**Loriot et Mordant, 2011**).

Les mécanismes physiopathologiques impliqués, tant dans la myasthénie classique que dans le syndrome de Lambert-Eaton, expliquent et justifient la polyvalence de l'abord thérapeutique de ces entités par des moyens pharmacologiques (inhibiteurs des cholinestérases ou 3,4-diaminopyridine) et par des traitements immunosuppresseurs ou modulateurs comme les gammaglobulines (**Laterre, 2008**).

### **2.3. Clinique**

Dans cette affection, la libération du transmetteur est souvent empêchée par des anticorps du canal calcique préjonctionnel. Le signe majeur est l'absence de réflexes

tendineux, qui reviennent après une contraction soutenue du muscle concerné. L'affection est souvent associée à un processus malin sous-jacent (**Alastair, 2022**).

Il existe une fatigabilité musculaire touchant préférentiellement la partie proximale des membres inférieurs ou supérieurs. L'existence d'une amélioration de la force musculaire au début d'un effort maximal, l'abolition des réflexes ostéotendineux, la présence de signes dysautonomiques (sécheresse buccale, constipation, troubles érectiles) constituent des éléments évocateurs du diagnostic. Une fatigabilité des muscles oculomoteurs et encore plus des muscles d'innervation bulbaire est plus rare que dans la myasthénie (**Tranchant et Azulay, 2012**). A la différence des anticorps de la MAI qui perturbent les récepteurs cholinergiques, dans ce syndrome particulier des anticorps vont perturber la libération de l'acétylcholine au niveau présynaptique. Dans la moitié des cas, le syndrome de Lambert- Eaton est associé à un cancer des poumons dit « à petites cellules le pronostic est alors étroitement lié au traitement du cancer et le traitement médical diffère légèrement de celui de la myasthénie auto-immune (MAI) La rééducation dans le cadre de ce syndrome n'a pas été étudiée (**Pallot et al., 2022**).

Le syndrome de Lambert-Eaton caractérisé par un bloc neuromusculaire très différent du bloc myasthénique, se manifeste par une fatigabilité et une faiblesse qui entrent préférentiellement la ceinture pelvienne avant la ceinture scapulo-humérale, mais qui épargnent la musculature céphalique. Le système neurovégétatif est régulièrement affecté : sécheresse de bouche, constipation, impuissance sexuelle. L'élément essentiel à retenir de l'examen clinique est l'augmentation de la force contractile des muscles testés durant les 15 à 20 premières secondes d'un effort maximal ainsi que la potentialisation post-tétanique des réflexes tendineux, facile à démontrer (**Laterre, 2008**).

#### 2.4. Immunopathologie

Dans le syndrome de Lambert-Eaton, des anticorps dirigés contre les canaux calciques voltage-dépendants sont produits par le système immunitaire. Ces anticorps ont une action pathogène en perturbant la transmission des signaux nerveux aux muscles (**Alastair, 2022**).

Dans le syndrome de Lambert-Eaton, les anticorps dirigés contre les canaux calciques voltage-dépendants peuvent bloquer ces canaux, ce qui empêche l'entrée de calcium dans la cellule et réduit la libération d'acétylcholine. Cela perturbe la transmission des signaux nerveux aux muscles, ce qui entraîne une faiblesse musculaire (**Loriot et Mordant, 2011**).

Il est important de noter que le syndrome de Lambert-Eaton est souvent associé à un cancer du poumon, car le système immunitaire peut également attaquer les cellules cancéreuses qui expriment des protéines similaires à celles des canaux calciques voltage- dépendants. Dans ce cas, les anticorps dirigés contre les canaux calciques sont produits en réponse à la présence de cellules cancéreuses dans l'organisme. Cela conduit à ce qu'on appelle le syndrome de Lambert-Eaton paranéoplasique (**Eyquem et Montagnie, 2000**).

### **3. autres troubles**

En plus de la myasthénie grave, il existe plusieurs autres troubles qui affectent la jonction neuromusculaire. Ces maladies peuvent avoir des symptômes similaires à la myasthénie grave, mais elles ont des causes et des traitements différents.

#### **3.1 Bloc par antibiotiques**

Un bloc par antibiotiques de la jonction neuromusculaire est une complication qui peut survenir chez les patients traités par certains antibiotiques. Ces médicaments peuvent interférer avec la transmission des influx nerveux à travers la jonction neuromusculaire, qui est le point de contact entre les terminaisons nerveuses et les fibres musculaires. En conséquence, cela peut entraîner une faiblesse musculaire, voire une paralysie temporaire ou permanente. Les antibiotiques les plus susceptibles de provoquer un blocage de la jonction neuromusculaire sont les aminosides, tels que la gentamicine, la néomycine et la tobramycine. D'autres antibiotiques, comme les fluoroquinolones et les macrolides, peuvent également provoquer cette complication, bien qu'elle soit moins fréquente (**Améri, 1997**).

Le bloc par antibiotiques de la jonction neuromusculaire est une affection potentiellement grave, car elle peut affecter la respiration, la déglutition et d'autres fonctions vitales.

#### **3.2 Curarisants non dépolarisants**

Les curarisants non dépolarisants sont des médicaments utilisés pour bloquer l'action de l'acétylcholine sur les récepteurs de la jonction neuromusculaire, ce qui entraîne une paralysie musculaire temporaire. Contrairement aux curarisants dépolarisants qui agissent en stimulant initialement les récepteurs de la jonction neuromusculaire, les curarisants non dépolarisants agissent en bloquant directement les récepteurs de l'acétylcholine, ce qui les rend moins sensibles à l'acétylcholine produite par le neurone moteur.

Les curarisants non dépolarisants sont utilisés en anesthésie générale pour faciliter l'intubation et la ventilation mécanique, ainsi que pour réduire les mouvements musculaires pendant les interventions chirurgicales. Les exemples de curarisants non dépolarisants incluent le vécuronium, le rocuronium, l'atracurium et le cisatracurium (**Fellahi et Leone, 2019**).

Il est important de noter que l'utilisation de curarisants non dépolarisants peut entraîner des effets secondaires tels que des réactions allergiques, des troubles cardiovasculaires et une paralysie prolongée.

### 3.3 Botulisme

Le botulisme est lié à une infection par un agent bactérien (*Clostridium botulini*) et se traduit par un syndrome myasthénique pré-synaptique. L'agent bactérien (*Clostridium botulini*) sécrète une toxine (dont il existe plusieurs isoformes A, B, C, D, E, F, G) qui pénètre dans l'extrémité neuronale présynaptique et s'oppose à la libération de l'Ach dans la fente synaptique. Il en résulte une destruction de l'extrémité présynaptique et un défaut de transmission neuromusculaire. La contamination est en général alimentaire (aliments mal cuits, conserves familiales, jambons artisanaux) La durée moyenne séparant l'ingestion de la toxine et l'apparition des signes cliniques est de 12 à 36 heures (**Tranchant et Azulay, 2012**).

### 3.4 Hypermagnésémie

Il est classique de définir une hypermagnésémie lorsque le taux de magnésium plasmatique est supérieur à 1,01 mmol/l (24,50 mg/l). Sa fréquence n'est pas négligeable puisque l'exploration systématique du magnésium plasmatique d'une population hospitalière a permis de trouver près de 10% de cas ayant une hypermagnésémie modérée. Celle-ci survient en général lors d'une insuffisance rénale mais elle peut refléter aussi une surcharge magnésique iatrogène ou parfois une dysrégulation du métabolisme magnésique (**Berthelot et al., 2004**).

Selon **Alastair (2022)** les signes cliniques de l'hypermagnésémie peuvent varier en fonction de la sévérité de la condition, mais peuvent inclure :

- Faiblesse musculaire
- Fatigue
- Nausées et vomissements
- Somnolence

- Confusion mentale
- Rythme cardiaque lent
- Hypotension artérielle
- Difficulté à respirer
- Perte de conscience

Dans les cas graves, l'hypermagnésémie peut causer des convulsions, une insuffisance respiratoire, un arrêt cardiaque et la mort.



**Chapitre IV**  
Thérapeutique

## 1. Traitement de la myasthénie

Le traitement de la myasthénie vise à réduire les symptômes et à améliorer la qualité de vie des patients. Il existe plusieurs options thérapeutiques, qui peuvent être utilisées seules ou en combinaison, en fonction de la gravité de la maladie et de la réponse individuelle de chaque patient.

En réduisant la faiblesse musculaire et en améliorant la transmission neuromusculaire, les traitements peuvent aider les patients à retrouver leur force et leur mobilité, à améliorer leur capacité à effectuer des activités quotidiennes et à réduire les risques de complications liées à la maladie, tels que les difficultés respiratoires et la dépression.

Il est important de souligner que la myasthénie est une maladie chronique qui nécessite souvent un traitement à vie, et que la réponse au traitement peut varier considérablement d'un patient à l'autre.

### 1.1. Traitement symptomatique du bloc neuromusculaire par les anticholinestérases

Le bloc neuromusculaire est un état dans lequel la transmission des influx nerveux au niveau de la jonction neuromusculaire est altérée, ce qui entraîne une faiblesse musculaire ou une paralysie. Les anticholinestérases sont des médicaments qui peuvent inverser ce blocage en augmentant la concentration d'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire.

Les anticholinestérases seront prescrits en première intention, permettant d'améliorer transitoirement les symptômes musculaires. Ils prolongent l'action de l'acétylcholine au niveau de la membrane post-synaptique par blocage réversible de l'acétylcholinestérase (**Fnro et al., 1991**).

Selon **Collège des enseignants de neurologie (2022)** les anticholinestérases les plus couramment utilisées dans le traitement symptomatique du bloc neuromusculaire disponibles par voie orale :

- La pyridostigmine (Mestinon), comprimés à 60 mg, dont l'action est d'environ 4 heures.
- L'ambénonium (Mytelase), comprimés à 10 mg, dont l'effet est plus long (4 à 6 heures).

La posologie quotidienne sera augmentée progressivement jusqu'à la dose optimale, à adapter à chaque patient en fonction de son activité et des moments de plus grande fatigabilité (6 à 8 cp par jour répartis en 3 à 4 prises).

Ces médicaments augmentent la concentration d'acétylcholine en inhibant l'action de l'enzyme acétylcholinestérase, qui dégrade normalement l'acétylcholine.

L'administration d'anticholinestérase doit être effectuée avec prudence, car une augmentation excessive de la concentration d'acétylcholine peut entraîner des effets secondaires indésirables, tels que des troubles digestifs, des bradycardies et une faiblesse musculaire.

Le traitement par anticholinestérase doit être surveillé attentivement et ajusté en fonction de la réponse clinique du patient. En général, ces médicaments sont administrés par voie intraveineuse ou intramusculaire et leur effet se produit en quelques minutes. Ils ont une durée d'action relativement courte, de l'ordre de quelques heures, et doivent donc être administrés régulièrement pour maintenir l'effet thérapeutique (**Guillevin, 2014**).

## 1.2. Corticothérapie

La corticothérapie est une thérapie qui utilise des corticostéroïdes, des hormones stéroïdes produites naturellement par les glandes surrénales. Ces hormones ont de nombreux effets physiologiques, y compris des effets anti-inflammatoires, immunosuppresseurs et métaboliques. La corticothérapie est utilisée dans de nombreux domaines médicaux pour traiter diverses affections, notamment la myasthénie (**Richard et al., 1997**).

Les corticostéroïdes tels que la prédnisone sont souvent utilisés comme traitement pour la myasthénie, car ils ont des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs qui peuvent réduire la réponse immunitaire contre les récepteurs de l'acétylcholine à la jonction neuromusculaire.

La prédnisone est le plus souvent utilisée et sera prescrite à la dose initiale de 1 mg/kg par jour dans la myasthénie généralisée, pendant 4 à 6 semaines. Les posologies seront progressivement réduites après amélioration significative et stabilisation (jusqu'à 0,5 mg/kg par jour à la fin du 4e mois, puis 0,25 mg/kg par jour après 9 mois) (**Collège des enseignants de neurologie, 2022**).

La mise en route peut se faire en milieu hospitalier en raison d'un risque d'aggravation transitoire dans les 2 premières semaines de traitement (ou avec une introduction à doses progressives), mais la réponse est le plus souvent rapide au cours du 1er mois de traitement.

Elle peut être prescrite dans les myasthénies oculaires rebelles aux anticholinestérasiques à la posologie de 0,5 mg/kg par jour.

Les corticostéroïdes sont souvent utilisés en première intention pour traiter la myasthénie, car ils ont un effet rapide et sont souvent très efficaces. Cependant, ils peuvent avoir des effets secondaires indésirables à long terme, tels que l'ostéoporose, l'hypertension artérielle, l'hyperglycémie, la prise de poids et la suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire (Wechsler et Chosidow, 1998).

### 1.3. Immunodépresseurs

Les immunodépresseurs sont des médicaments qui inhibent ou suppriment le système immunitaire. Ils sont souvent utilisés pour traiter les maladies auto-immunes, telle que la myasthénie, en supprimant le système immunitaire qui attaque les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine dans les muscles.

Les immunosuppresseurs bloquent la réaction auto-immune et ralentissent l'évolution, mais n'ont pas d'action immédiate sur la symptomatologie. Ainsi, les patients qui ont une crise myasthénique doivent être traités par IgIV ou par échanges plasmatiques. Après administration d'IgIV 400 mg/kg à 1 fois/jour pendant 5 jours, 70% des patients s'améliorent en l'espace de 1 à 2 semaines. Les effets peuvent durer 1 à 2 mois. Des échanges plasmatiques (p. ex., 5 échanges de 3 à 5 L de plasma en 7 à 14 jours) peuvent avoir des effets similaires (Richman et Agius, 2003).

**Les collègues des enseignants (2002)** citent quelques immunodépresseurs utilisables :

- L'azathioprine est l'immunosuppresseur le plus souvent prescrit, à la posologie initiale de 2 à 3 mg/kg/jour (100 ou 150 mg par jour selon le poids). Son effet est toujours retardé, après 6 semaines à 3 mois. Il est souvent prescrit en association à la corticothérapie en début de traitement (3 premiers mois), en raison d'une potentialisation de leurs effets et pour permettre une épargne cortisonique plus rapide.
- Le mycophénolatemofétil (Cellcept®) est une alternative à l'azathioprine, avec une efficacité voisine, mais est formellement contre-indiqué en cas de grossesse.

- La cyclosporine (Neoral®), en effet **Dunand et al. (2007)** affirment que la cyclosporine est un médicament immunosuppresseur qui agit en inhibant la production de certaines cytokines qui sont entraînées dans la réponse immunitaire.

D'autres part les mêmes auteurs rajoutent que d'autres immunosuppresseurs sont efficaces, mais leurs effets secondaires importants en limitent l'indication aux formes sévères corticorésistantes : rituximab (MabThera®) (anti- corps monoclonal anti-CD20), tacrolimus (Prograf®), cyclophosphamide (Endoxan®), éculizumab (Soliris®).

#### 1.4. Thymectomie

La thymectomie est une ablation du thymus, associée au traitement médical, est actuellement un traitement reconnu de la myasthénie. Bien qu'aucune étude prospective randomisée comparant la thymectomie au traitement médical seul n'ait été réalisée, une méta-analyse portant sur 28 études contrôlées a montré que les myasthéniques traités par thymectomie avaient deux fois plus de chances d'obtenir une rémission sans traitement médicamenteux. 1,6 fois plus de chances de devenir asymptomatiques et 1,7 fois plus de chances de voir leur état de santé s'améliorer (**Gossot, 2003**).

Selon **Les collègues des enseignants (2002)** la thymectomie est toujours indiquée en cas de thymome, quelle que soit la sévérité de la myasthénie, elle doit être discutée chez les patients de moins de 50 ans ayant des anticorps anti-RACH, particulièrement dans les myasthénies récentes (de moins de 3 ans) par contre elle n'est pas indiquée dans les formes avec anticorps anti-MuSK.

**Harisson (2002)** révèle que la thymectomie présente un avantage majeur en termes d'efficacité à long terme, pouvant aller de 1 à 10 ans après l'intervention chirurgicale. En effet, elle peut entraîner une réduction significative, voire une cessation totale du traitement médicamenteux dans certains cas.

#### 1.5. Plasmaphérèse

La plasmaphérèse est un procédé médical qui consiste à retirer le plasma sanguin du corps d'une personne, à le filtrer pour en retirer certaines substances, puis à le remplacer par un substitut de plasma ou un liquide de remplissage. Le plasma sanguin est la partie liquide du sang qui contient des protéines, des anticorps, des nutriments et des déchets (**Vincent et Martin, 2005**).

La plasmaphérèse est une méthode thérapeutique qui permet de traiter certaines maladies auto-immunes. Elle a été utilisée pour la première fois en tant que traitement de la myasthénie en 1975, en retirant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine du sérum de patients (**Grob et al., 1995**).

Le traitement consiste à prélever une partie du sang du patient, et de séparer le plasma sanguin des autres composants du sang, puis de remplacer le plasma purifié par une solution de remplacement telle que du sérum salé physiologique ou un substitut de plasma. Cette méthode permet d'éliminer les anticorps auto-immuns qui s'attaquent aux récepteurs de l'acétylcholine dans les muscles, ce qui peut aider à réduire les symptômes de la maladie.

L'utilité de la plasmaphérèse est démontrée. Le nombre de séances est de 2 (dans les formes peu sévères) à 5 (dans les formes plus sévères). L'amélioration est parfois transitoire, avec réaggravation lors de l'arrêt des séances, incitant à reprendre le traitement (**Vincent, 2005**).

### 1.6. Injection d'immunoglobulines

Les immunoglobulines sont des protéines produites par le système immunitaire qui peuvent se lier à des substances étrangères, telles que des virus ou des bactéries, pour les neutraliser ou les éliminer. Dans le traitement de la myasthénie gravis, les immunoglobulines peuvent être administrées par injection intraveineuse pour aider à réduire les symptômes de la maladie.

L'utilisation des immunoglobulines intraveineuses (IGIV) dans la myasthénie remonte au début des années 1980 (**Steck, 2005**). Ils sont utilisés pour leur capacité à moduler l'activité du système immunitaire (effet immunomodulateur) lors des poussées sévères de la maladie.

Au Canada et en Israël, deux équipes ont montré que les Ig pourraient avoir également un intérêt au long cours, comme traitement de fond de la myasthénie. Elles peuvent alors améliorer les symptômes de la maladie et donc permettre de réduire la prise des autres traitements (corticoïdes, immunosuppresseurs) (**Yarkoni et al., 2021**).

Les immunoglobulines peuvent être utilisées en cas de crise myasthénique ou lorsque les autres traitements ne sont pas suffisamment efficaces. La circulation d'immunoglobulines G (anticorps IgG) hétérogènes induit une perte fonctionnelle des récepteurs pour

l'acétylcholine dans les muscles squelettiques, ce qui peut améliorer les symptômes de la myasthénie gravis. Les effets bénéfiques des immunoglobulines peuvent durer plusieurs semaines. Le traitement immunologique consiste en l'administration de prédnisolone ou d'azathoprine (Neal, 2017).

Cependant, l'injection d'immunoglobulines est une procédure invasive qui peut comporter des risques, tels que des réactions allergiques, des infections et des problèmes rénaux. En outre, le coût élevé des immunoglobulines peut limiter leur utilisation.

Les immunoglobulines sont souvent utilisées en combinaison avec d'autres traitements, tels que les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, pour obtenir un meilleur contrôle des symptômes de la myasthénie gravis. Le choix d'utiliser les immunoglobulines dépend de plusieurs facteurs, notamment la gravité des symptômes, la réponse aux autres traitements et les risques associés à la procédure (Weill et Batteux, 2003).

### 1.7. Myasthénie et médicaments contre indiqués

La myasthénie contre-indique l'emploi de nombreux médicaments comme les bêtabloquants, certains antibiotiques comme la streptomycine, la néomycine, la gentamycine, la polymyxine, la bacitracine, Les hydantoïnes, les quinine, les vaccins et bien sûr les curares sont également contre-indiqués.

Le traitement est basé sur la prescription isolée ou associée des anticholinestérasiques (Prostigmine R, Mestinon R) et des corticoïdes. Ces derniers peuvent à leur début aggraver transitoirement les déficits moteurs. La régression du ptosis est le signe le plus fidèle de l'efficacité du traitement. La chirurgie oculomotrice est rarement indiquée. Elle n'est envisagée que dans des cas où le déficit est stable (Fnro et al., 1991).

Certaines classes de médicaments peuvent aggraver les symptômes de la myasthénie gravis ou interférer avec les traitements utilisés pour contrôler la maladie. Il est donc important de connaître les médicaments à éviter ou à utiliser avec précaution si vous avez la myasthénie gravis. Les médicaments suivants peuvent être contre-indiqués ou nécessitent une surveillance particulière (tableau II).

Tableau II : Médicaments contre indiqués dans la myasthénie (Guillevin, 2014).

Médicaments	Formellement contre indiqués	À utiliser avec précaution
Antibiotiques	Télithromycine (Ketek®) (macrolide) Aminosides IV Tétracyclines IV Colistine	Fluoroquinolones Aminosides locaux Lincomycine, clindamycine Polypeptides
Anti-paludéens	Quinine, chloroquine Méfloquine (Lariam®) Halofantrine (Halfan®)	
Cardiovasculaires	Bêtabloquants Quinidine Procainamide, disopyramide (Rythmodan®)	Lidocaine IV
Anesthésiques	Curarisants	Anesthésiques volatils Barbituriques Kétamine, propamidide
Système nerveux central	Dantrolène (Dantrium®) Diphénylhydantoïne	Carbamazépine (Tégréto®) Chlorpromazine (Largactil®) Lithium
Divers	D-Pénicillamine (Trolovol®) Bêtabloquants en collyre	Benzodiazépines Phénotiazines

### 1.8. Perspectives

La perspective pour les patients myasthéniques s'est améliorée de façon spectaculaire dans les 30-40 dernières années, avec des taux de mortalité actuellement proche de zéro. De ce fait, la myasthénie n'est plus considérée comme "grave". La plupart des traitements actuels ont évolué à force d'essais et d'erreurs, et seulement quelques-uns ont de graves effets secondaires. Comme nous apprenons toujours plus sur les maladies auto-immunes, nous

devrions pouvoir bientôt cibler les traitements afin de bloquer seulement la réponse immunitaire qui cause le dommage et non pas l'ensemble du système immunitaire. Avec les connaissances accumulées sur l'immunopathologie de la MG, le rôle du thymus et les défauts d'immunorégulation, de futures thérapies et de nouvelles technologies ont été développées et sont en cours d'essai (**Amarenco et Heinzlef, 2009**).

Toutefois, il reste encore beaucoup à faire. Puisqu'on ne connaît que très peu de facteurs de risque non héréditaires ou environnementaux, nous ne savons pas comment prévenir cette maladie. Il serait intéressant de savoir pourquoi certaines personnes sont particulièrement sujettes à la MG et d'autres ne le sont pas. Des recherches plus poussées et l'optimisation des approches expérimentales en cours sont donc capitales pour le futur traitement de la MG.

## 2. Traitement de la crise myasthénique

La crise myasthénique, une quadriparésie généralisée sévère ou une faiblesse des muscles respiratoires mettant en jeu le pronostic vital, survient chez près de 15 à 20% des patients au moins une fois au cours de leur vie. Elle est souvent due à une infection intercurrente qui réactive le système immunitaire.

Elle traduit une poussée évolutive de la maladie et est en général précédée par une aggravation clinique de la pathologie préexistante : insuffisance respiratoire aiguë, troubles de déglutition, déficit moteur (**Bellissant et al., 2021**).

Il existe des circonstances favorisant la survenue de ces crises : infection, grossesse, chirurgie, traumatisme, médicaments. Leur prise en charge impose une hospitalisation en réanimation, le traitement symptomatique des défaillances, en particulier respiratoire (intubation et ventilation mécanique), le traitement du facteur déclenchant, l'administration d'atropine, d'anticholinestérasiques intraveineux, voire d'immunoglobulines intraveineuses ou d'une plasmaphérèse pour les formes graves (**Merat et al., 2022**).

Le traitement repose sur les échanges plasmatiques qui ont démontré leur efficacité en entraînant une chute passive des anticorps anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine mais également sur l'injection d'immunoglobulines intraveineuse qui ont une efficacité comparable. L'adjonction de corticoïdes est très fréquemment utilisée. Les

anticholinestherasiques qui sont arrêtés au début du traitement des crises sont progressivement réintroduits à doses croissantes (**Gadjos, 2010**).

**Bouglé (2014)** classe le traitement symptomatique de la poussée ou la crise myasthénique selon les symptômes :

- S'il y'a troubles de la déglutition, la pose d'une sonde nasogastrique avec une fausse route peut précipiter l'atteinte respiratoire.
- S'il y'a épuisement respiratoire, hypercapnie au gaz du sang et CV < 30 % de la théorique il sera indiquer une ventilation mécanique, tout en évitant les curares dépolarisants. Il faudrait laisser le patient en position demi-assise le plus longtemps possible. Tout en sachant qu'un arrêt respiratoire peut survenir en quelques minutes dans ce contexte.
- Éviter la pyridostigmine IV sauf si sous-dosage évident repos, prévention de la maladie thromboembolique veineuse.

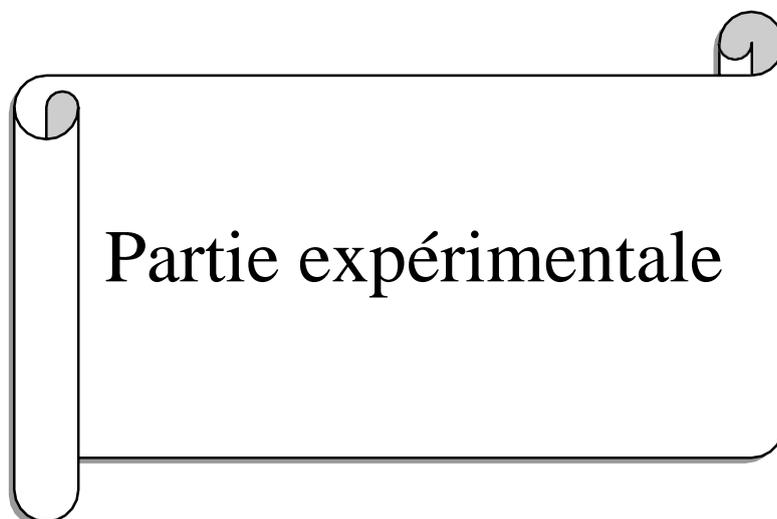
### 3. Traitement du syndrome myasthéniforme de LAMBERT EATON

Le syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton (SMLE) est une maladie auto-immune rare qui affecte la transmission des impulsions nerveuses aux muscles, entraînant une faiblesse musculaire et une fatigue excessive. Le traitement du SMLE vise à améliorer la transmission neuromusculaire et à réduire l'activité auto-immune.

**Berrebi (2008)** signale qu'il n'existe pas de traitement curatif pour le SMLE et la prise en charge est principalement symptomatique. Elle inclut l'utilisation de 3,4- diaminopyridine phosphate (DAP) qui est généralement bien tolérée et efficace. Chez certains patients, la combinaison de la pyridostigmine avec la 3,4 DAP pourrait avoir un effet positif additionnel. Si le traitement symptomatique est insuffisant, une immunosuppression par de la prédnisone seule ou combinée à de l'azathioprine peut aboutir à un contrôle de la maladie sur le long terme. La plasmaphérèse et l'administration de fortes doses d'immunoglobulines intraveineuses (IVIG) ont un effet de courte durée. Il est obligatoire de traiter efficacement la tumeur sous-jacente, pour contrôler la tumeur et améliorer les signes cliniques du syndrome.

Le même auteur affirme que le syndrome de Lambert-Eaton fournit une image myasthéniforme chez 5% des patients atteints de tumeurs à petites cellules. Ce sont surtout les

groupes musculaires proximaux qui sont touchés ; le patient a, par exemple, de grandes difficultés à se lever d'un fauteuil. Au contraire de ce qui se passe dans le cas de la myasthénie grave classique, les muscles oculaires et bulbaires sont généralement épargnés. Le traitement est celui de la tumeur primaire (bien que les plaintes persistent parfois lorsque le patient sous chimiothérapie connaît une rémission), l'hydrochlorure de guanidine 3 à 6 x 250 mg par jour et, si nécessaire, également des corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs sont à prescrire.



Partie expérimentale



**Chapitre I**  
**Matériel et méthodes**

## **1. Cadre et type de l'étude**

Notre étude porte sur une prospection des cas de syndromes myasthéniques traités de 2020 à 2023 au service de neurologie du Centre Hospitalier Universitaire unité « SIDI BELLOUA » de Tizi-Ouzou. Notre étude s'est étalée sur 3 mois, de mars à juin 2023.

## **2. Présentation de l'établissement**

L'hôpital Sidi Belloua est un ancien sanatorium construit au début des années 1950 sur les hauteurs nord de la ville de Tizi Ouzou, situé près de Sidi Belloua et Redjaouna, en Grande Kabylie. Il dépend du centre hospitalo-universitaire de Tizi Ouzou et relève de la Direction de la Santé et de la Population de la wilaya de Tizi Ouzou, comme l'hôpital Nedir Mohamed.

## **3. Population de l'étude**

### **3.1. Recrutement des malades**

Les patients inclus dans l'étude ont été référés par la consultation de neurologie ou les urgences, ou par le bais de transfert à partir des autres services du CHU et des hôpitaux périphériques vers le CHU de SIDI BELLOUA.

### **3.2. Critères d'inclusions**

Une fiche d'exploitation a été établie selon les critères suivants : (Annexe 1)

- Le sexe
- L'âge
- Les différents types
- Maladies associées
- Thérapeutique

### **3.3. Recueil des données**

Le recueil des données a été fait de manière passive après études des dossiers de patients hospitalisés au service de neurologie de CHU SIDI BELLOUA, présentant la myasthénie.

#### **4. Analyse des résultats**

Pour l'analyse statistique, les données ont été saisies sur le logiciel EXCEL. Nous avons effectué une analyse descriptive du sexe, l'âge, type de la maladie, maladies associées et le type de traitement proposé aux patients.

#### **5. Ethique**

Des considérations éthiques ont été respectées tout au long de l'étude telle que le respect de l'anonymat et le non divulgation du secret médical.



**Chapitre II**  
**Résultats et discussions**

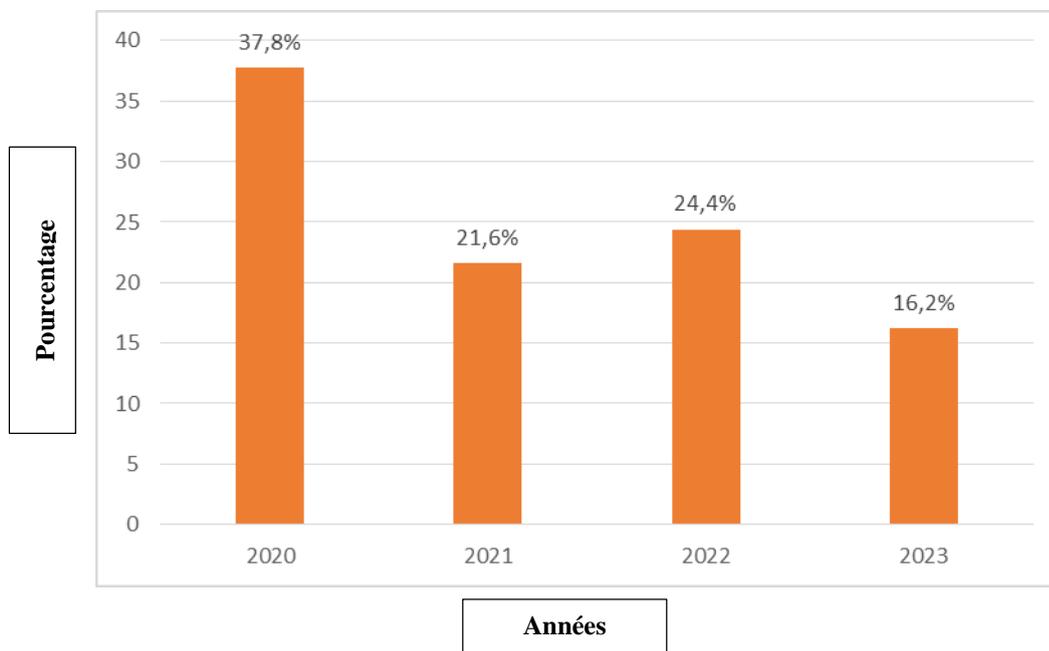
## II. Résultats et discussions

### 1. Fréquence

De mars 2020 jusqu'à juin 2023, le nombre total des patients atteints de syndrome myasthéniques et hospitalisés au service de neurologie CHU de SIDI BELLOUA était de 37.

### 2. Répartition des patients selon les années de l'étude

L'histogramme suivant présente le pourcentage des patients atteints de myasthénie en fonction des années :



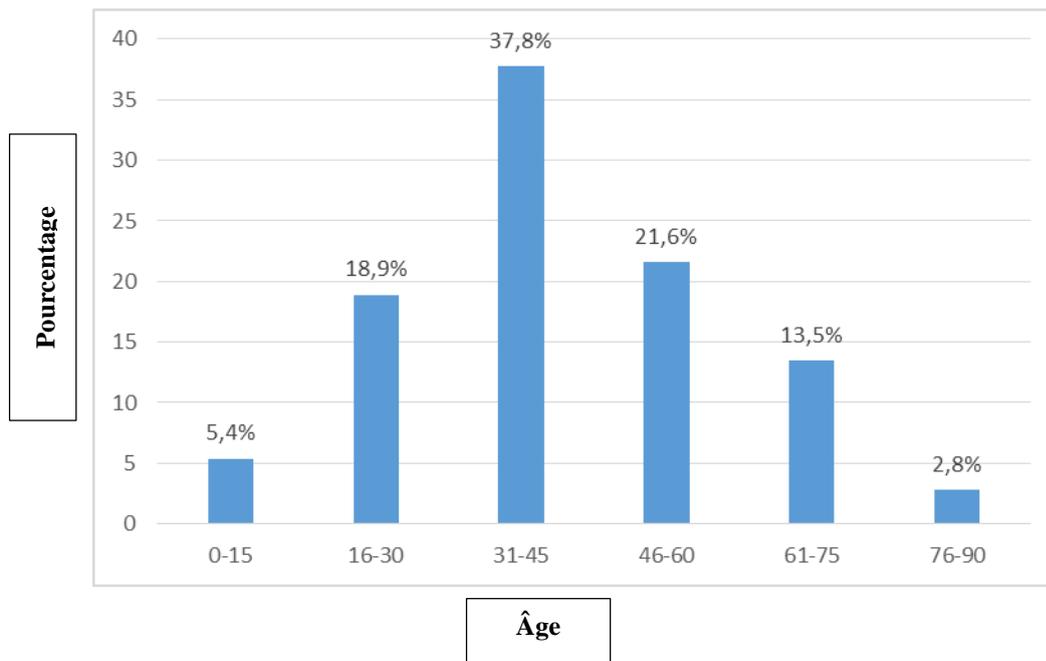
**Figure 28** : Répartition annuelle des patients ayant un syndrome myasthénique.

En analysant l'histogramme, on observe une tendance à la baisse du nombre des patients au fil des années. Le nombre maximal de cas de myasthénie a été noté en 2020 avec 14 cas, soit 37.8 %. En 2021, le nombre diminue à 8, soit 21,6 % du total. En 2022, le nombre

remonte légèrement à 9, correspondant à 24,4 % du total. Enfin, en 2023, le nombre d'incidents chute à 6, représentant 16,2 % du total.

### 3. Répartition des malades selon l'âge

L'histogramme suivant présente le pourcentage des patients atteints de myasthénie selon l'âge:



**Figure 29** : Répartition des malades selon l'âge.

Le groupe d'âge le plus représenté est celui des 31-45 ans, avec 14 personnes, ce qui correspond à 37,8 % du total. Cela suggère qu'il y a un nombre relativement élevé de patients dans cette tranche d'âge. Ensuite, le groupe d'âge des 46-60 ans compte 8 personnes, représentant 21,6 % du total.

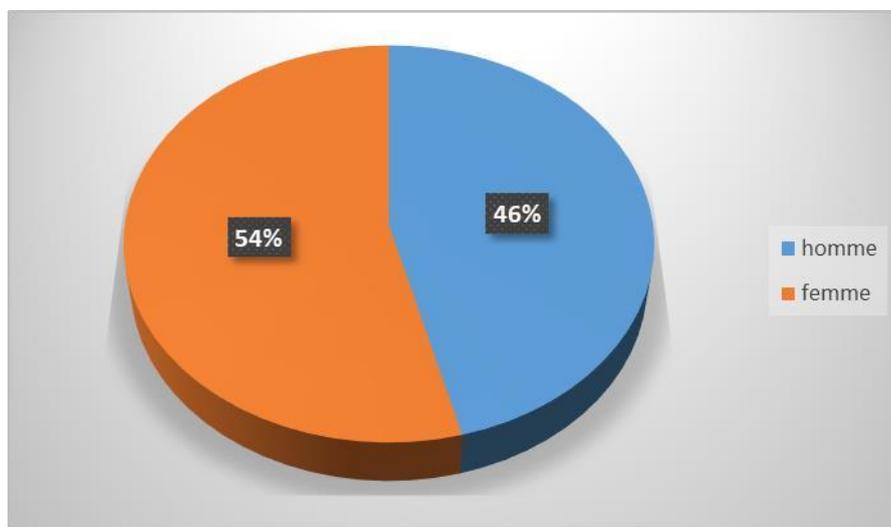
Le groupe d'âge des 16-30 ans arrive en troisième position avec 7 personnes, soit 18,9% du total.

Les groupes d'âge plus jeunes, 0-15 ans et plus âgés, 61-75 ans, ont respectivement 2 personnes (5,4 %) et 5 personnes (13,5 %).

Enfin, le groupe d'âge des 76-90 ans est le moins représenté, avec seulement 1 personne, ce qui correspond à 2,8 % du total.

#### 4. Répartition selon le sexe

Le secteur suivant présente le pourcentage des patients atteints de myasthénie selon le sexe:



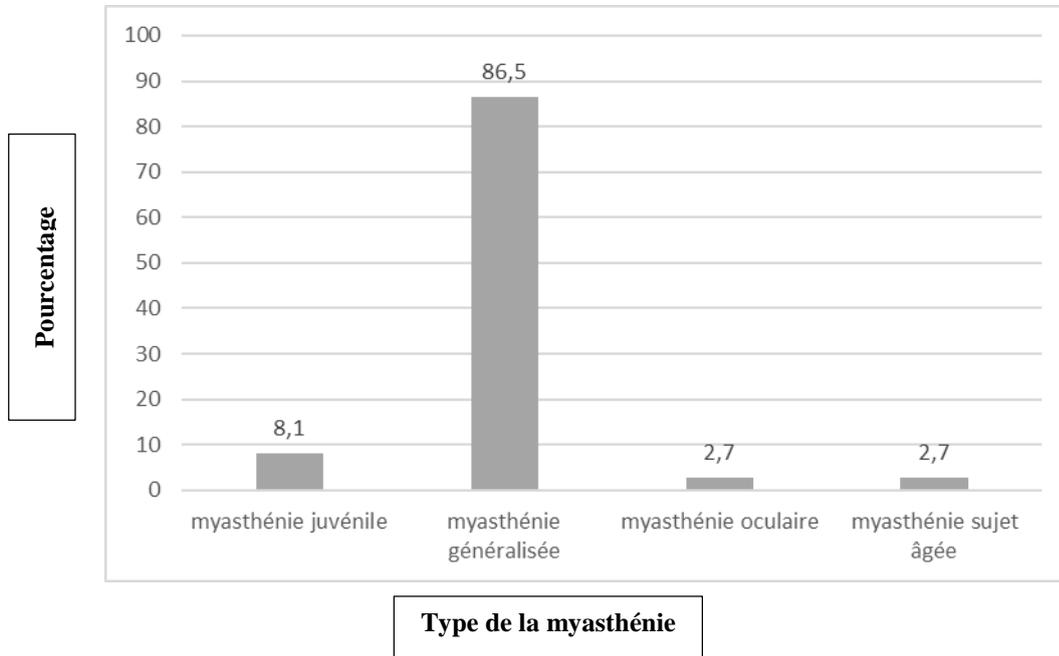
**Figure 30 :** Répartition des malades selon le sexe.

Le groupe le plus représenté est celui des femmes, avec un total de 20 personnes, soit 54 % de l'ensemble. Cela indique qu'il y a plus de femmes atteintes de myasthénie que d'hommes.

Le groupe des hommes compte 17 personnes, représentant 46 % de l'ensemble.

### 5. Répartition des patients selon le type de myasthénie

L'histogramme qui suit, récapitule le pourcentage des cas selon le type de myasthénie diagnostiqué :

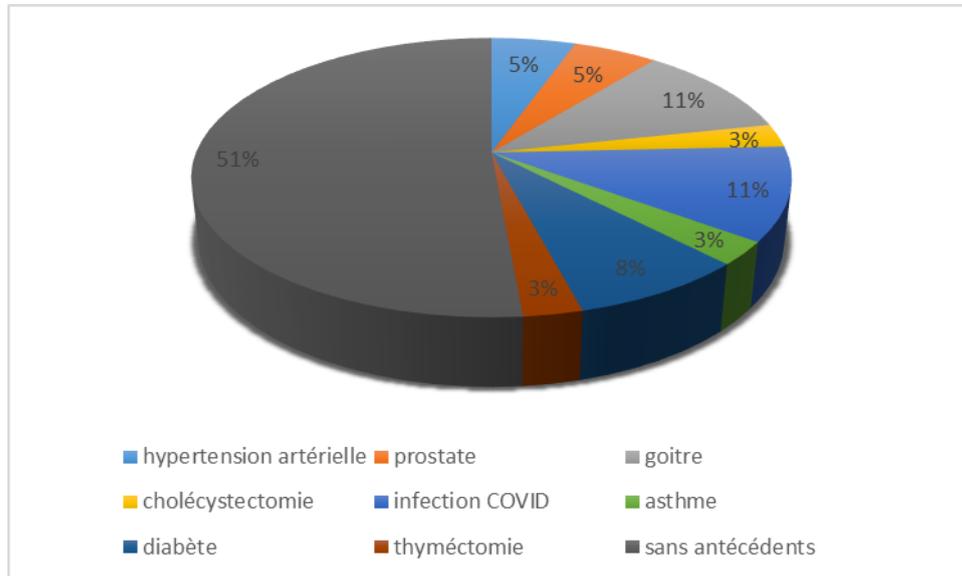


**Figure 31** : Répartition des patients selon le type de myasthénie.

En analysant ces données, nous constatons que la myasthénie généralisée est le type le plus courant, elle représente 86,5% des cas. Cela suggère que la myasthénie généralisée est la forme prédominante de la maladie chez les patients étudiés. En revanche, la myasthénie juvénile, la myasthénie oculaire et la myasthénie chez les sujets âgés sont moins fréquentes, elles représentent respectivement 8,1%, 2,7% et 2,7% du total des cas.

## 6. Répartition des patients selon les maladies associées

La figure ci-dessous illustre la répartition des patients selon les maladies associées :



**Figure 32** : Répartition des patients selon les maladies associées.

L'analyse des antécédents médicaux des patients révèle plusieurs observations importantes. Premièrement, 5,4 % des patients ont des antécédents d'hypertension artérielle, ce qui suggère une prévalence relativement faible de cette condition parmi la population étudiée. De même, 5,4 % des patients ont des antécédents liés à la prostate, ce qui peut inclure des problèmes tels que l'hypertrophie prostatique ou le cancer de la prostate.

En ce qui concerne les problèmes thyroïdiens, 10,8 % des patients ont des antécédents de goitre, une condition caractérisée par une augmentation de la taille de la glande thyroïde.

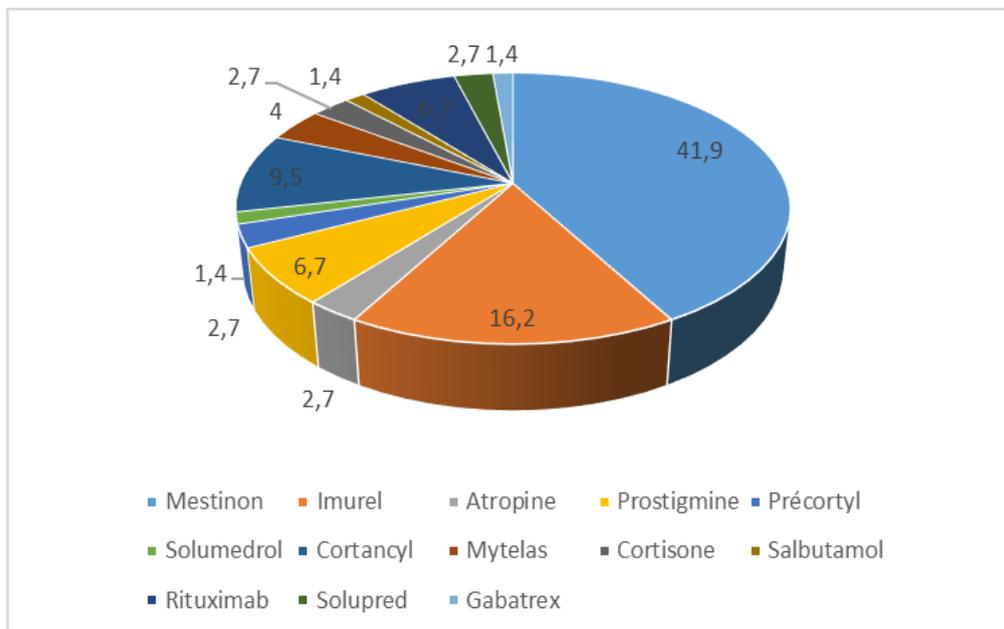
Parmi les interventions chirurgicales, une cholécystectomie a été réalisée sur 2,7 % des patients. Un autre aspect important concerne les antécédents d'infection à COVID-19, qui ont été observés chez 10,8 % des patients.

D'autres antécédents médicaux moins fréquents ont également été identifiés. Par exemple, 2,7 % des patients ont des antécédents d'asthme, une maladie respiratoire chronique. De plus, 8,1 % des patients ont des antécédents de diabète.

Enfin, il est important de noter qu'une proportion significative de patients, soit 51,4 %, ne présente aucun antécédent médical.

## 1. Thérapeutique

La figure qui suit propose les différents médicaments prescrits pour les patients prospectés :



**Figure 33 :** Répartition et pourcentages des différents médicaments prescrits.

31 patients (41,9 %) reçoivent du Mestinon, un médicament utilisé pour traiter la myasthénie.

12 patients (16,2 %) sont traités avec Imurel, un médicament immunosuppresseur utilisé dans le traitement de diverses maladies auto-immunes, y compris la myasthénie.

2 patients (2,7 %) reçoivent de l'atropine, un médicament anticholinergique utilisé pour atténuer les symptômes de la myasthénie.

5 patients (6,7 %) sont traités avec Prostigmine, un médicament utilisé pour augmenter la transmission neuromusculaire chez les patients atteints de myasthénie.

2 patients (2,7 %) reçoivent du Précorcortyl, un corticostéroïde utilisé pour réduire l'inflammation dans diverses conditions, y compris la myasthénie.

1 patient (1,4 %) est traité avec du Solumedrol, un corticostéroïde ayant des effets anti-inflammatoires.

7 patients (9,5 %) sont sous Cortancyl, un autre corticostéroïde utilisé pour réduire l'inflammation et supprimer l'activité du système immunitaire.

3 patients (4 %) reçoivent du Mytelase, un médicament utilisé pour augmenter la transmission neuromusculaire chez les patients atteints de myasthénie.

2 patients (2,7 %) sont traités avec de la cortisone, un corticostéroïde ayant des effets anti-inflammatoires.

1 patient (1,4 %) reçoit du Salbutamol, un bronchodilatateur utilisé pour soulager les symptômes respiratoires.

5 patients (6,7 %) sont traités avec du Rituximab, un médicament biologique utilisé dans le traitement de certaines maladies auto-immunes, y compris la myasthénie.

2 patients (2,7 %) reçoivent du Solupred, un corticostéroïde utilisé pour réduire l'inflammation.

1 patient (1,4 %) est traité avec du Gabatrex, un médicament anticonvulsivant qui peut également être utilisé pour traiter certains symptômes de la myasthénie.

## 2. Discussion

Dans notre étude le nombre de cas a diminué de 14 en 2020 à 8 cas en 2021. En revanche dans l'étude réalisée par **Darbane et Bensalhia (2022)** au Centre Hospitalier Universitaire : Ben Badis- Constantine, le nombre de cas de myasthénie auto-immune a diminué au fil du temps, passant de 8 cas en 2020, à 6 cas en 2021.

La myasthénie peut débuter à tout âge, de six mois à plus de 80 ans, mais elle affecte surtout des adultes de moins de 40 ans.

Selon notre étude statistique, l'âge moyen de la myasthénie est de 38 ans ; On note un seul pic [31-45].

Dans la série d'**Aguiar et al. (2010)** et **Rastenety et al. (2002)** l'âge moyen des patients était de 31,9 ans et 36,4 ans respectivement. Au Maroc, l'âge moyen des patients dans la série d'**El hammoumi et al. (2012)** était de 39 ,3 ans.

Comme de nombreuses autres maladies auto-immunes, la myasthénie est principalement observée chez les femmes jeunes. Notre série a objectivé une prépondérance du sexe féminin avec un sex-ratio de 1,2.

Des études menées en Grèce par **Pouls et al. (2001)**. ainsi qu'en Angleterre par **Robertson et al. (1998)**, qui ont observé respectivement un rapport homme/femme de 1,4 et 2. Il y avait une prépondérance féminine dans toutes ces études.

La raison pour laquelle le nombre de femmes atteintes de myasthénie est plus élevé que celui des hommes n'est pas entièrement comprise. Cependant, il est suggéré que des facteurs hormonaux, génétiques et environnementaux pourraient jouer un rôle dans cette disparité (**Chapel et al., 2004**).

Les mêmes auteurs rajoutent que certaines études ont montré que les hormones sexuelles féminines, telles que les œstrogènes, pourraient influencer le système immunitaire et favoriser le développement de maladies auto-immunes comme la myasthénie. De plus, des variations dans les gènes liés à l'immunité pourraient prédisposer d'avantage les femmes à développer cette maladie.

Selon les résultats de notre étude la myasthénie généralisée représente le type le plus fréquent avec 86,5%.

**Tortora et Derrickson (2018)** ont confirmé que la myasthénie généralisée est la forme la plus courante de myasthénie, touchant plusieurs groupes musculaires du corps.

L'atteinte oculaire survient dans 90% des cas. Les paupières tombent de manière larvée, touchant les deux yeux mais de façon asymétrique et irrégulière.

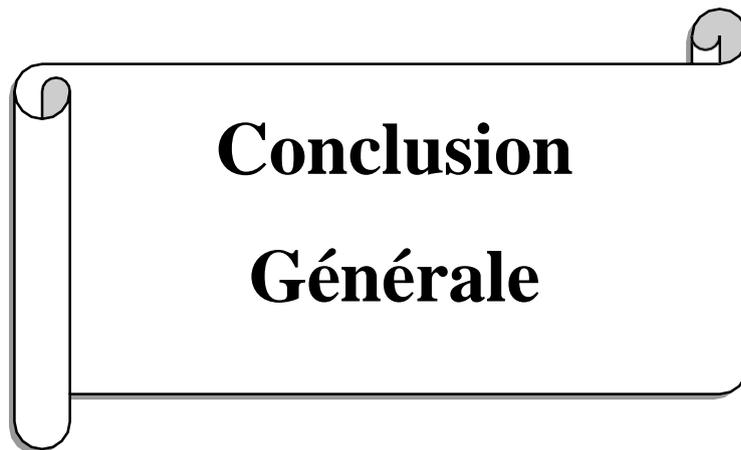
La myasthénie juvénile et celle des sujets âgés sont les types de myasthénie moins courants.

Dans notre étude, parmi 37 patients 5,4% ont des antécédents d'hypertension artérielle et 10,8% ont des antécédents de goitre. De plus, 8,1% des patients ont des antécédents de diabète. D'autres antécédents moins fréquents sont également mentionnés, tels que des antécédents de cancer de la prostate, d'asthme et d'infection à COVID-19. Il est également noté que 51,4% des patients ne présentent aucun des antécédents médicaux énumérés.

Selon l'étude descriptive rétrospective faite sur 18 dossiers des malades qui présentent une myasthénie suivis au service de neurologie du CHU Tlemcen de 2011 à 2014, environ 22% des malades myasthéniques ne décrivent aucun antécédent médical, 24% des malades sont diabétiques et hypertendus en même temps, ainsi que 72% des patients présentent des pathologies thyroïdiennes (**Bensafi et al., 2015**). Ces résultats mettent en évidence la prévalence élevée de problèmes thyroïdiens parmi les patients atteints de myasthénie, ainsi que la co-occurrence fréquente du diabète et de l'hypertension dans cette population.

Alors Il est effectivement bien connu que la prévalence de l'hyperthyroïdie est plus importante chez les myasthéniques que dans la population générale : elle varie ainsi de 2 à 17,5% (**Rastenyté et al., 2002**).

Le traitement le plus largement utilisé pour la myasthénie est les médicaments anticholinestérasiques. Ces médicaments augmentent la transmission de l'influx nerveux aux muscles, améliorant ainsi la force musculaire et réduisant la faiblesse caractéristique de la myasthénie (**Améri, 1997**).



**Conclusion  
Générale**

Cette étude sur la physiopathologie de la jonction neuromusculaire a permis d'approfondir notre compréhension des mécanismes complexes impliqués dans cette interface cruciale entre les nerfs et les muscles. Nous avons examiné en détail la structure, le fonctionnement normal et les dysfonctionnements pathologiques de la jonction neuromusculaire ainsi que le traitement.

La myasthénie grave est une maladie auto-immune qui affecte la jonction neuromusculaire. Elle est considérée comme une maladie rare qui peut survenir chez des personnes de tous âges et de toutes populations. Cependant, elle présente une répartition particulière en termes d'âge et de sexe.

Selon les résultats de notre étude effectuée au service de neurologie du Centre Hospitalier Universitaire unité « SIDI BELLOUA » de Tizi-Ouzou sur prospection des cas de syndrome myasthéniques traités de 2020 à 2023, le nombre de cas diminue d'une année à une autre. La myasthénie grave se caractérise par un pic de fréquence unique entre 31 et 45 ans avec un âge moyen de 38 ans, une prédominance chez les femmes sur une population de 37 patients avec un sex-ratio de 1,2 du aux facteurs hormonaux, génétiques et environnementaux.

Les résultats de notre étude mettent en évidence la prévalence élevée de problèmes thyroïdiens parmi les patients atteints de myasthénie, ainsi que la co-occurrence fréquente du diabète et de l'hypertension dans cette population. La myasthénie généralisée représente le type le plus fréquent avec 86,5%.

L'évolution de la myasthénie est particulière, constituée de périodes de rémissions entrecoupées par des crises au cours desquelles les symptômes réapparaissent ou s'exacerbent.

Le diagnostic de MAI repose sur un faisceau d'arguments cliniques (syndrome myasthénique), immunologiques (dosage des auto-anticorps), électroneuromyographiques (présence d'un bloc neuromusculaire post synaptique) et radiologiques (mise en évidence d'anomalies thymiques).

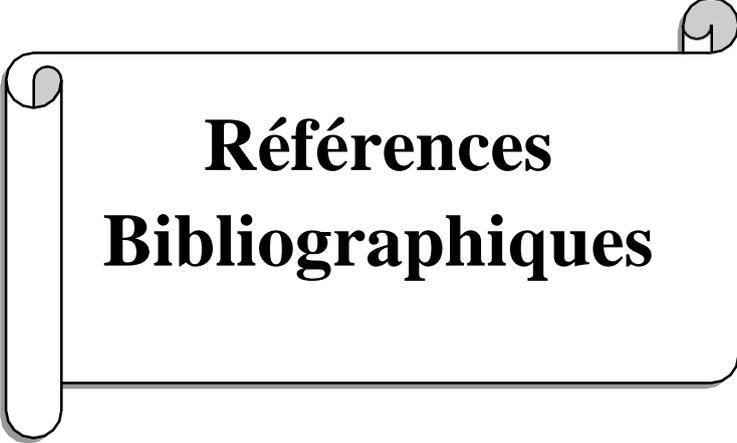
Sur le plan thérapeutique, la prise en charge doit être adaptée individuellement à chaque patient. Le type de traitement le plus proposé aux patients pour la myasthénie est les médicaments anticholinestérasiques.

Les avancés dans le domaine de la myasthénie auto-immune ont été possible avec le développement des techniques cellulaires. Ces techniques sont laborieuses et permettent

uniquement une estimation semi-quantitative de la concentration en anticorps. Leur utilisation comme examen de routine dans le diagnostic de la myasthénie auto-immune reste donc pour l'instant limitée aux anticorps anti-RACH à faible affinité.

Grâce à cette étude, nous avons mis en évidence l'importance de la jonction neuromusculaire dans la transmission du signal nerveux et l'activation de la contraction musculaire. Nous avons également exploré les différents troubles de la jonction neuromusculaire, tels que la myasthénie grave, le syndrome de Lambert-Eaton, le botulisme et les troubles congénitaux, en mettant en évidence les mécanismes physiopathologiques spécifiques à chaque affection.

En somme, cette étude approfondie de la physiopathologie de la jonction neuromusculaire a contribué à élargir nos connaissances sur ce sujet crucial. Elle fournit une base solide pour de futures recherches visant à améliorer la compréhension, le diagnostic et le traitement de ses troubles, avec l'objectif ultime d'améliorer la qualité de vie des patients concernés.



**Références  
Bibliographiques**

## Références bibliographiques

---

Aguiar A.X., Carvalho A.F., Costa C.M., Fernandes M.A. et Almeida A.C., 2010. Myasthenia gravis in Ceará, Brazil, Clinical and epidemiological aspects. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 68, 843-848.

Alastair I.J., 2022. Davidson : l'essentiel de la médecine. Ed, Elsevier Masson. 1040P.

Alexander S.P.H., Mathie A et Peters J.A., 2007. Guide to Receptors and Channels. *Pharmacology* 150, 1-168.

Amarenco P. et Heinzlef O., 2009. Les grands essais thérapeutiques en neurologie. Ed, John Libbey Eurotext. 312P.

Amatore C., Arbault S., Guille M. et Lemaitre F., 2008. Chemical Reviews. 2585P.

Améri A., 1997. Neurologie clinique guide pratique. Ed, Heures de France. 474P.

Andrée M et Berrod E., 2018. Strabologie Approches diagnostique et thérapeutique. Ed, Elsevier Masson. 400P.

Araque A., Carmignoto G., Haydon P.G., Oliet S.H., Robitaille R., et Volterra A., 2014. Gliotransmitters travel in time and space. *Neuron* 81, 728-739.

Artigue J.Y. et Monsuez J.J., 2007. Cardiovascular and hemostasis biology and physiology. Ed, Hatem. 238P.

Auld D.S. et Robitaille R., 2003. Glial cells and neurotransmission: an inclusive view of synaptic function. *Neuron* 40, 389-400.

Balas D., 2010. Nature et propagation de l'influx ; les canaux transmembranaires. Ed, Kindle. 925P.

Barbara J.G. et Tsuji S., 2021. René Couteaux et l'étude de la synapse. Ed, Hermann, Paris. 536P.

Bear F.M., Connors W.B. et Paradiso M.A., 2016. Neurosciences A la découverte du cerveau. Ed, PRADEL. 988P.

Bellissant E., Lemoine J. et Naudet F., 2021. Tout l'ECN. Ed, ELLIPSES. 684P.

Benachi A., Luton D., Mandelbrot L. et Picone O., 2022. Pathologies maternelles et grossesse. Ed, Elsevier Masson. 512P.

## Références bibliographiques

---

- Benchekroun E.M., 2016. La myasthénie. Thèse de doctorat : Neurologie. Université de SIDI MOHAMED Benabdellah. 141P.
- Bensafi A., 2015. La myasthénie. Thèse de Doctorat. service de neurologie .Université Abou Bekr Belkaid de Telemcen. 88P.
- Bensafi A., Bouzid F.H. et Charif N., 2015. La myasthénie. Mémoire de fin d'études. Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen. 76P.
- Berrebi A., 2008. Maladies rares et grossesse de A à Z. Ed, Lavoisier. 648P.
- Bert M., 2017. Approche neurophysiologique de la douleur musculaire Numéro spécial la douleur ; Lauréat de l'Université René Descartes. AOS 281 ; 01-07.
- Berthelot A., Arnaud M. et Reba A., 2004. Le magnésium. Ed, John Libbey Eurotext. 167P.
- Besnier P.I., 2010. Traitement de la myasthénie auto-immune. Revue neurologique. 166 (4), 400-405.
- Blanchet C., 2020. Dictionnaire thématique de la biologie. Ed, Ellipses. 504P.
- Bonnet F., 2012. Le livre de l'interne ; anesthésiologie. Ed, Médecine Sciences Publications – Lavoisier. 732P.
- Bouglé A., 2014. Le livre de l'interne en réanimation. Ed, LAVOISIER. 784P.
- Brackenbury W.J., Djamgoz M.B et Isom L.L., 2008. An emerging role for voltage-gated Na<sup>+</sup> channels in cellular migration regulation of central nervous system development and potentiation of invasive cancers. *Neuroscientist* 14, 571-583.
- Buettner U.W., 2003. Myasthénie grave et syndromes Myasthéniques. Ed, Masson. 842P.
- Catterall W.A., 2000. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 26, 13-25.
- Chapel H., Haeney M., Misbah S. et Snowden N., 2004. Immunologie clinique De la théorie à la pratique, avec cas cliniques. Ed, De Boeck Supérieur. 373P.
- Collège des enseignants de neurologie, 2022. Neurologie Réussir son DFASM - Connaissances clés. Ed, Elsevier Masson.736P.

- Crépin A., 2008. La myasthénie de la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique. *MÉDECINE INTERNE* 7, 413-420.
- Dale P., George J., Fitzpatric D., William C.H. et Samuel L.A., 2004. Neurosciences. Ed, DE BOECK SUP, USA. 1716P.
- Darbane I. et Bensalhia R., 2022. Etude épidémiologique et descriptive de la Myasthénie. Mémoire fin d'étude. Université frères Mentouri Constantine I. 135P.
- De Redondo J. et De Redondo A.M., 2001. Pathologie du muscle strié de la biologie cellulaire à la thérapie. Ed, Flammarion Médecines. 341P.
- Dunand M.P.H., Vokatch L.N. et Kuntzer T., 2007. Myasthénie grave, traitements et rémissions. Ed, Masson. 1190P.
- Duvaldestin P.L., Fleisher A., Marty J., Michael F et Roizen S.A., 2014. Anesthésie : Conduites Cliniques. Ed, Masson. 800P.
- El Hammoumi M.M., Arsalane A., El Oueriachi F., Traibi A. et Kabiri E.H., 2012. Chirurgie de la myasthénie avec ou sans thymome : étude rétrospective de 43 cas.
- El Midaoui A., Messouak O. et Belahsen M.F., 2010. La myasthénie annale de médecine et de thérapie. *AMETHER* 1, 54-65.
- Eyquem A. et Montagnier L., 2000. Traité de microbiologie clinique. Ed, Piccin. 1576P.
- Fagerlund M.J et Eriksson L.I., 2009. Current concepts in neuromuscular transmission. *Anaesthesia* 103, 108-114.
- Fardeau M., 2005. Homme de chair. Ed, Odile Jacob. 320P.
- Fardeau M., Bauché S et Hantaï D., 2016. Historique Sur la technique des biopsies musculaires (II) Analyse de l'innervation motrice terminale et des plaques motrices en pathologie humaine Un survol historique. *Le cahier de myologie* 13, 7-10.
- Fasshauer D., Otto H., Eliason W.K., Jahn R et Brünger A.T., 1997. The Structure of the Yeast Plasma Membrane SNARE. *The Journal of biological chemistry* 283, 1113–1119.
- Fellahi J.L et Leone M., 2019. Anesthésie du patient à haut risque. 384P.

## Références bibliographiques

---

- Fnro E.d., Péchereau A., Boureau M., Madignier M.B., Fardeau C., Gomez P.L., Jeanrot N., Lods F., Malauzat O., Mühlendyck H., Lavenant F.O., Péchereau A., Quéré M.A., Pinçon F., Roth A., Spielmann A et Toucas S., 1991. Le praticien et les facteurs verticaux. Consulté en ligne le 26/04/2023 à 11h 27.
- Fournier E., 2014. L'électromyographie sans douleur. Médecine Sciences Publications. 284P.
- Fuglevand A.J., Zackowski K.M., Huey K.A. et Enoka R.M., 1993. Impairment of neuromuscular propagation during human fatiguing contractions at submaximal forces. *Physiology* 460, 549-572.
- Gadjos P., 2010. Myasthénie In CNERM Réanimation médicale. Ed, Masson, Paris. 1286P.
- Gilhus N.E., et Verschuuren J.J., 2015. Myasthenia gravis ; subgroup classification and therapeutic strategies. *The Lancet Neurology* 14, 1023-1036.
- Ginestes J., 2002. Electrophysiologie des fibres musculaires. Ed, Springer. 167P..
- Gordon R.J.B., 1996. Dynamic roles at the neuromuscular junction. Schwann cells. *Biology* 6, 1054-1056.
- Gossot D., 2003. Techniques de chirurgie endoscopique du thorax. Ed, Springer. 305P. Goulon C., Gaidos P. et Goulon M., 1992. Myasthénie et syndrome myasthénique. *Encyclopédie medchir*, 1723, 10-17.
- Grob D., Simpson D., Mitsumoto H., Hoch B., Mokhtarian F., Bender A., Greenberg M., Koo A. et Nakayama S., 1995. Treatment of Myasthenia Gravis by immunoadsorption of plasma. *Neurology* 45, 338-344.
- Grob D., Brunner N., Namba T. et Pagala M., 2008. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 37, 141-149.
- Guillevin L., 2014. Livre de l'interne en médecine interne. Ed, Médecine Sciences Publications. 1110P.
- Harisson T.H., 2002. Principe de médecine interne. Ed, Flammarion. 2629P.
- Herson S. et Tranchant C., 2009. La myasthénie acquise. *Encyclopédie Orphanet Grand Public* 1, 1-14.

## Références bibliographiques

---

- Hervy R., 2004. Particularités cliniques et évolution de la myasthénie du sujet âgé. Ed, Elsevier. 182P.
- Hoch W., Conville J.M.C., Helms S., Newsom J.D. et Melms A., 2001. Autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nature medicine* 7, 365-368.
- Houtaud E.S., Sztermer K., Buffenoir J.P., Giot M., Wager S., Bauche F. et Rigoard P., 2009. Formation et régénération synaptique Synapse formation and regeneration. Université de Poitiers, France. 156P.
- Huijbers M.G., Zhang W., Klooster R., Niks E.H. et Friese M.B., 2013. MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110, 20783-20788.
- Imbert M., 2006. Traité du cerveau. Ed, Odile Jacob. 532P.
- Ivanov A.I., 2008. Exocytosis and Endocytosis. Ed, Humana Press. 440P.
- Jahn R. et Sudhof T.C., 1994. Synaptic Vesicles and Exocytosis. *Annual Review of Neuroscience* 17, 219-249.
- Jaretzki A., Barohn R.J., Ernstoff R.M., Kaminski H.J., Keeseey J.C. et Penn A.S., 2000. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 55, 16-23.
- Johnstone A.F., Viele K. et Cooper R.L., 2011. Structure/function assessment of synapses at motor nerve terminals. *Synapse* 65, 287-299.
- Juel V.C. et Massey J.M. 2007. Myasthenia gravis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2, 44-56.
- Kaprovich P.V. et Sinning E.W., 1975. Physiologie de l'activité musculaire. Ed, Elsevier. 520P.
- Kyser C., 1976. Physiologie système nerveux muscle. Ed, Flammarion. 1818P.

## Références bibliographiques

---

Krief N., 2014. L'altération des interactions neurone-glie à la jonction neuromusculaire de souris âgées, Mémoire présenté à la Faculté de Médecine en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Sciences Neurologiques. Université de Montréal. 112P.

Laterre E.C., 2008. Sémiologie des maladies nerveuses. Ed, DE BOECK SUP. 864P.

Lévi L. et Rothschild H., 1908. Etudes sur la physiopathologie du corps thyroïde et de l'hypophyse. Ed, Kessinger Publishing. 460P.

Loriot Y. et Mordant P., 2011. Cancérologie. Ed, Elsevier. 551P.

Mader S.S., 2010. Biologie humaine. Ed, Springer. 480P.

Maillet M., 2006. Biologie cellulaire. Ed, MASSON. 640P.

Masson C., Lecorre F. et Boukriche Y., 2001. Le récepteur périphérique de l'acétylcholine : physiologie, physiopathologie appliquée aux maladies neuromusculaires et à la curarisation. Ed, Masson. 367P.

Mebarkia K., 2014. Paramétrisation des potentiels d'action d'une unité motrice détectés non-invasivement. Thèse de Doctorat. UNIVERSITE Ferhat Abbas –SETIF 1- UFAS (ALGERIE).115P.

Medjber K., 2012. Etude de l'implication des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine dans le développement des cancers pulmonaires non à petites cellules ; THÈSE Pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Reims Champagne-Ardenne. 254P.

Mekrani S. et Brignol T.N., 2006. Myasthénie auto-immune, Savoir et comprendre. Ed, AFM. 568P.

Melkonian C., Bocquet A., Brutin J., Colombani S. et France-Goral A., 2022. BTS Diététique. Ed, Ellipses. 768P.

Merat S., Pasquier P. et Danguy M., 2022. Procédures anesthésiques liées aux terrains. Ed, ARNETTE EDITION. 1160P.

Meriglioli M.N. et Sanders D. B., 2009. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *The Lancet Neurology* 8, 475-490.

Mochida S., 2015. Presynaptic terminals. Ed, Kindle. 365P.

- Mondor C., 1992. Neurologie. *Maladies vasculaires* 1, 54-60.
- Mourot A., 2004. Structure et Dynamique du Récepteur Nicotinique. Thèse présentée pour obtenir le grade de Docteur de l'Université Louis Pasteur Strasbourg I. 313P.
- Naguib M., Flood P., Mcardle J.J. et Brenner H.R., 2002. Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 96, 202-231.
- Neal M., 2017. Pharmacologie médicale. Ed, DE BOECK SUP. 108P.
- Nguyen C.T.M., Gelinat D., Griffin R. et Mondou E., 2019. Myasthenia gravis: historical achievements and the "golden age" of clinical trials. *Neurol Sci* 406, 116-428.
- Nguyen N.H., 2018. Essentiels 18000 mots Dictionnaire Médical en français. Ed, Nam Nguyen. 1037P.
- Nicholls J. et Hill O., 2003. Bernard Katz: his search for truth and beauty. *Neurocytol* 32, 425-430.
- Nishimune H. et Shigemoto K., 2018. Practical Anatomy of the Neuromuscular Junction in Health and Disease. *Neurol Clin* 36, 231-240.
- Ouédraogo N., Kaboré F.A. et Mion G., 2011. Physiologie de la jonction neuromusculaire et mécanisme d'action des curares. *Le Praticien en anesthésie réanimation* 5, 329-338.
- Pallot A., Rostagno S. et Tourlet C., 2022. Rééducation en neurologie Eléments pour une pratique clinique raisonnée. Ed, Elsevier Masson. 568P.
- Pers J.O., Jamin C., Renaudineau Y., Cornec D. et Jousse J.S., 2015. Reclassification moléculaire des maladies autoimmunes systémiques pour identifier de nouveaux biomarqueurs pertinents. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 199, 991-999
- Peycru P., Baehr F., Cariou D., Grandperrin C., Perrier J.F. et Fogelgesang J.M., 2010. Biologie tout-en-un BCPST. Ed, Dunod, Paris. 672P.
- Pouls K., Tsibri E., Kokla A., Papanastasiou D., Tsouloufis T. et Marinou M., 2001. Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece . *Neurosurg Psychiatry* 71, 352-356.

- Prado M., Reis R., Prado V.F., Mello M.C., Gomez M.V. et Mello F.G., 2002. Regulation of acetylcholine synthesis and storage. *Neurochemistry* 41, 291–299.
- Pritchard T.C. et Alloway K.D., 2002. Neurosciences médicales : Les bases neuroanatomiques et neurophysiologiques. Ed, De Boeck. 526P.
- Purves D., 2019. Neurosciences. Ed, Boeck Supérieur. 960P.
- Rastenytė D., Vaitkus A., Neverauskas R. et Pauza V., 2002. Demographic-clinical profile of the patients with Myasthenia gravis. *Medicina* 38, 611-615.
- Rheims S. et Gonthier R., 2012. Neurologie – Gériatrie. Ed, Pradel. 208P.
- Richard D., Senon J.L. et Roblot P., 1997. Corticoïdes et corticothérapie. Ed, Hermann, Paris. 418P.
- Richard D. et Orsal D., 2007. Neurophysiologie organisation et fonctionnement du système nerveux. Ed, Dunod, Paris. 540P.
- Richards D.A., Guatimosim C. et Betz W.J., 2000. Two endocytic recycling routes selectively fill two vesicle pools in frog motor neuromuscular junctions. *Neuron* 27, 551-559.
- Richman D.P. et Agius M.A., 2003. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. *Neurology* 61, 1652–61.
- Rigal R., 2002. Motricité humaine - Tome 1 Fondements et applications pédagogiques. Ed, Presses de l'Université du Québec. 661P.
- Rigoard P., Buffenoir K., Bauche S., Giot J.P., Koenig J., Hantai D., Lapierre F. et Wager M., 2008. Organisation structurale, moléculaire, formation et maturation de la jonction neuromusculaire. *Neurochirurgie* 55, 34-42.
- Rigoard S., Wager M., Buffenoir K., Bauche S. et Giot J.P., 2009. Principaux mécanismes impliqués dans la transmission synaptique au sein de l'appareil neuromusculaire. *Neurochirurgie* 55, 22-33.
- Robertis D.P.E. et Robertis E.M.F., 1983. Biologie cellulaire et moléculaire. Ed, Presses, Université Laval. 758P.

## Références bibliographiques

---

Robertson N.P., Deans J. et Compston D.A.S., 1998. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65, 492–496.

Roll J.P., 1998. Les muscles, organes de la perception. *Pour la Science* 6, 92-99.

Roper J., Fleming M.E., Long B. et Koyfman A., 2017. Myasthenia gravis and crisis: evaluation and management in the emergency department. *The Journal of emergency medicine* 53, 843-853.

Sébastien T., 2005. Étude des Mécanismes d'Action du Monoxyde d'Azote Impliqués dans la Dépression Synaptique à la Jonction Neuromusculaire. Université de Montréal. Québec. 365P.

Shanan K., 2015. Neurologie. Ed, Elsevier. 647P.

Sherwood L., 2015. Physiologie humaine. Ed, DE BOECK SUP. 746P.

Steck A.J., 2005. Usage des immunoglobulines intraveineuses en neurologie. *Neurologie* 824, 1660-9379.

Stetefeld H.R. et Schroeter M., 2018. Myasthene Krise. Fortschritte der Neurologie. *Psychiatrie* 86, 301-307.

Sutton R.B., Fasshauer D., Jahn R. et Brunger A.T., 1998. Caractéristiques structurales conservées du complexe de fusion synaptique : protéines SNARE. *Nature* 26, 395-347.

Svahn J., Chenevier F. et Vial C., 2018. Myasthénies et syndromes myasthéniques. *EMC-Neurologie* 10, 125-378.

Thériault O., 2014. Implication des canaux sodiques dans la transmission de l'influx nociceptif périphérique et leurs modulations pharmacologiques. Thèse de Doctorat. ULAVAL Québec, Canada. 259P.

Tortora G.J. et Derrickson B., 2018. Anatomie et physiologie. Ed, DE BOECK SUP. 1240P.

Tranchant C. et Azulay J.F., 2012. Livre de l'interne ; Neurologie. Ed, Médecine Sciences Publications. 522P.

## Références bibliographiques

---

Travis E.R. et Wightman R.M., 1998. Résolution spatio-temporelle de l'exocytose à partir de cellules individuelles. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure* 27, 77-103.

Tremblay E., 2015. Altérations synaptiques à la jonction neuromusculaire dans un modèle murin de sclérose latérale amyotrophique. Mémoire grade de maîtrise. Université de Montréal. 131P.

Vincent J.L., 2005. Le manuel de réanimation, soins intensifs et médecine d'urgence. Ed, Springer Paris. 558P.

Vincent J.L. et Martin C., 2005. Sepsis sévère et choc septique. Ed, Springer Paris. 344P.

Voet D. et Voet J.G., 2016. Biochimie. De Boeck. 1784 P.

Wakkach A., 1998. Expression du récepteur de l'acétylcholine dans le thymus humain et sa régulation. Ed, DU BOECK SUP. 130P.

Wechsler B. et Chosidow O., 1998. Corticoïdes et corticothérapie. Ed, Libbey Eurtotext. 175P.

Weill B. et Batteux F., 2003. Immunopathologie et réactions inflammatoires. Ed, DE BOECK SUP. 313P.

Yan M., Xing G.L., Xiong W.C. et Mei L., 2018. Agrin and LRP4 antibodies as new biomarkers of myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1413, 126- 135.

Yarkoni A.w., Lotan I., Steiner I. et Hellmann M.A., 2021. Chronic low-dose intravenous-immunoglobulins as steroid-sparing therapy in myasthenia gravis. *Neurology* 28, 639-646.

## **Résumé**

La myasthénie auto-immune (MAI), connue sous le nom de myasthenia gravis, est une maladie rare qui affecte la jonction neuromusculaire, entraînant une faiblesse musculaire souvent observée dans plusieurs muscles. Une particularité de cette maladie est que cette faiblesse musculaire s'intensifie lors de l'effort physique ou de la répétition du mouvement, mais diminue après une période de repos. La cause de la myasthénie auto-immune réside dans un dysfonctionnement du système immunitaire. Au lieu de se défendre contre des agents externes pour protéger l'organisme, le système immunitaire réagit de manière auto-immune en produisant des auto-anticorps. Ces derniers se fixent spécifiquement sur certaines molécules de l'organisme, empêchant ainsi leur fonctionnement normal et conduisant à leur destruction. Notre travail est une étude rétrospective, descriptive et comparative ayant pour objectif d'évaluer le profil clinique, thérapeutique et évolutif des patients présentant une MAI admis en Neurologie (entre mars 2023 et juin 2023), soit 37 cas. Cette étude présente les caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la myasthénia gravis.

## **Mots clés :**

Myasthénie auto-immune MAI, Jonction neuromusculaire, Fente synaptique, Anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine anti-RACH, Anticholinestérasique.

## **Abstrat :**

Auto-immune myasthenia (AIM), known as myasthenia gravis, is a rare disease that affects the neuromuscular junction, leading to muscle weakness often observed in multiple muscles. A characteristic feature of this disease is that muscle weakness intensifies during physical exertion or repetitive movements but decreases after a period of rest. The cause of autoimmune myasthenia lies in a dysfunction of the immune system. Instead of defending against external agents to protect the body, the immune system reacts in an autoimmune manner by producing auto-antibodies. Those last specifically bind to certain molecules in the body, preventing their normal function and leading to their destruction. Our work is a retrospective, descriptive, and comparative study aimed at evaluating the clinical, therapeutic, and progressive profile of patients with autoimmune myasthenia admitted to the Neurology department (between March 2023 and June 2023), encompassing 37 cases. This study presents the clinical and epidemiological characteristics of myasthenia gravis.

## **Keywords :**

Autoimmune myasthenia gravis, Neuromuscular junction, Synaptic cleft, Anti-acetylcholine receptor antibodies, Anti-AChR antibodies, Anticholinesterase.